

Aus der Klinik für Geburtsmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**DER STELLENWERT VON FIBRINOGEN UND  
FAKTOR XIII ALS PRÄDIKTOREN FÜR  
POSTPARTALE BLUTUNGEN**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Laura Mickley  
aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016





## Abstract

Postpartum hemorrhage (PPH) is one of the leading causes of maternal morbidity and mortality worldwide. While therapies improved over the last decades, preventive measures are still scarce. Numerous studies have shown a correlation between both reduced fibrinogen and reduced factor XIII (FXIII) levels on the one hand and severe postpartum bleeding on the other. However, most fail to investigate the interaction of these two coagulation factors and its influence on (severe) PPH. Moreover, they typically suffer from two major methodological weaknesses: (1) varying time of blood sampling and (2) visual estimation of blood loss.

Therefore, the present study's objective was to investigate the relationship between the *antenatal* fibrinogen and FXIII levels and the *measured* blood loss. To determine the clotting factors' levels, we obtained blood samples of 548 women at a maximum of three days prior to vaginal delivery. Blood loss was measured directly after the infant's birth using a scaled drape placed under the buttocks of the patient. According to the WHO definition, women exceeding a blood loss of 500 ml were diagnosed with PPH, those who lost more than 1000 ml with severe PPH. In a multiple logistic regression we determined the independent effect of both coagulation factors *and* their interaction on the probability of (severe) PPH.

Two main results were obtained: (i) The probability of a PPH increased significantly with a decrease of FXIII below 83.5%. We were also able to show a trend for fibrinogen levels below 4.08 g/L in the severe PPH analysis. This trend was even clearer by comparing women with non-severe PPH (blood loss between  $\geq 500$  ml and  $< 1000$  ml) to patients with severe PPH (blood loss  $\geq 1000$  ml). These results indicate, for the first time, that the risk of a PPH may be predicted by FXIII. Fibrinogen on the other side was more useful to forecast a severe PPH in women with an existing PPH. (ii) An additional consideration of the interaction of fibrinogen and FXIII resulted in an improved prediction of a PPH. There was no such effect *within* the group of patients with severe postpartum hemorrhage.

In summary, there is evidence that antenatal fibrinogen and FXIII levels may serve as a predictor for (severe) postpartum hemorrhage. Slight advantages in forecasting a PPH may also result from the interaction of fibrinogen and FXIII. Despite the interesting results further studies are needed for specific implications to predict and reduce the incidence of (severe) PPH.

## Zusammenfassung

Die (schwere) postpartale Blutung (PPH) ist weltweit eine der häufigsten Ursachen der Morbidität und Mortalität von Frauen nach der Geburt. Während die PPH-Therapie über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich verbessert wurde, sind präventive Maßnahmen derzeit kaum verfügbar. Zahlreiche Studien haben einen Zusammenhang zwischen niedrigen Fibrinogen- und Faktor-XIII (FXIII)-Leveln und schweren postpartalen Blutungen gezeigt. Die Interaktion der beiden Gerinnungsfaktoren und ihr Einfluss auf eine (schwere) PPH ist bisher jedoch kaum untersucht worden. Zusätzlich wiesen die bisherigen Untersuchungen zwei wesentliche methodische Schwächen auf: (1) variierende Blutentnahmezeitpunkte und (2) visuelle Blutverlustschätzungen.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Zusammenhang zwischen *präpartalen* Fibrinogen- und FXIII-Werten und dem *gemessenen* postpartalen Blutverlust untersucht. 548 Patientinnen mit einer vaginalen Geburt erhielten maximal drei Tage vor der Geburt des Kindes eine Blutentnahme zur Bestimmung der Gerinnungsfaktoren. Der Blutverlust wurde direkt nach Entbindung mit einem skalierten Blutauffangbeutel gemessen. Entsprechend der WHO-Definition wurde bei Frauen mit einem Blutverlust von über 500 ml eine PPH und bei mehr als 1000 ml Blutverlust eine schwere PPH diagnostiziert. Unter Kontrolle weiterer Risikofaktoren wurde in der anschließenden multiplen logistischen Regressionsanalyse der tatsächliche, unabhängige Einfluss der Gerinnungsfaktoren *und* ihrer Interaktion auf die Wahrscheinlichkeit einer (schweren) PPH bestimmt.

Zwei wesentliche neue Erkenntnisse konnten hierbei gewonnen werden: (i) Ein Absinken des FXIII-Werts unter 83.5% erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer PPH signifikant. Für einen Fibrinogenwert unter 4.08 g/L zeigte sich in der Severe-PPH-Analyse ein Trend. Dieser wurde bei einem Vergleich der Frauen mit nicht-schwerer PPH (Blutverlust zw.  $\geq 500$  ml u.  $< 1000$  ml) und schwerer PPH (Blutverlust  $\geq 1000$  ml) noch deutlicher. Diese Ergebnisse zeigen zum ersten Mal, dass sich FXIII als Prädiktor für die Vorhersage einer PPH eignen kann. Fibrinogen hingegen sagte bei bestehender PPH eher den Übergang in eine schwere PPH vorher. (ii) Eine Verbesserung der Vorhersage durch zusätzliche Berücksichtigung der Interaktion von Fibrinogen und FXIII konnte für die PPH-Analyse gezeigt werden. In der Gruppe der Patientinnen mit einer schweren Blutung hatte die Interaktion keinen signifikanten Effekt.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass FXIII und Fibrinogen als Prädiktoren für eine (schwere) PPH dienen können. Eine gemeinsame Bestimmung der Gerinnungsfaktoren kann Vorteile bieten, für konkrete Handlungsimplicationen werden jedoch noch weitere Studien nötig sein.



*Für meine Eltern*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Postpartale Blutungen . . . . .	1
1.1.1	Definition . . . . .	1
1.1.2	Quantifizierungsmethoden . . . . .	3
1.1.3	Ursachen und Risikofaktoren . . . . .	4
1.1.4	Diagnostik und Therapieoptionen . . . . .	5
1.2	Hämostase in der Schwangerschaft . . . . .	8
1.2.1	Allgemeine Veränderungen . . . . .	8
1.2.2	Fibrinogen und FXIII in der Gerinnungskaskade und in der Schwangerschaft . . . . .	9
1.3	Einfluss von Gerinnungsfaktoren auf postpartale Blutungen . . . . .	11
1.3.1	Fibrinogen . . . . .	11
1.3.2	FXIII . . . . .	14
1.4	Interaktion von Fibrinogen und FXIII . . . . .	15
1.5	Cut-Off-Wert-Bestimmung . . . . .	16
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>Patientinnen und Methoden</b>	<b>21</b>
3.1	Ethik . . . . .	21
3.2	Auswahl der Patientinnen . . . . .	21
3.3	Paradigma . . . . .	22
3.3.1	Studienprotokoll . . . . .	22
3.3.2	Bestimmung ausgewählter Laborparameter . . . . .	23
3.3.3	Quantifizierung des postpartalen Blutverlustes . . . . .	24
3.3.4	Sekundäre Ausschlusskriterien . . . . .	24
3.3.5	Gruppenzuordnung . . . . .	26
3.4	Datenverarbeitung . . . . .	26
3.4.1	Verwendete Software . . . . .	26
3.5	Statistische Analyse . . . . .	27
3.5.1	Demographische und klinische Daten . . . . .	27
3.5.2	Korrelations- und ROC-Analysen . . . . .	28
3.5.3	Cut-Off-Bestimmung . . . . .	28
3.5.4	Multiple logistische Regression . . . . .	29
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>33</b>
4.1	Demographische und klinische Daten . . . . .	33
4.2	Ergebnisse der laborchemischen Bestimmung . . . . .	36
4.2.1	PPH . . . . .	36
4.2.2	Schwere PPH . . . . .	37

4.3	Zusammenhänge zwischen präpartaler Fibrinogen- und FXIII-Konzentration und Blutverlust . . . . .	38
4.3.1	Grafische Darstellung der Verteilung von Fibrinogen und FXIII . . . . .	38
4.3.2	Korrelationen . . . . .	39
4.4	ROC-Analysen und Cut-Off-Bestimmung . . . . .	41
4.4.1	PPH. . . . .	41
4.4.2	Severe PPH. . . . .	43
4.4.3	Cut-Off-Bestimmung . . . . .	44
4.4.3.1	PPH . . . . .	44
4.4.3.2	Severe PPH . . . . .	45
4.5	Multiple logistische Regressionsanalyse . . . . .	46
4.5.2	Modell PPH. . . . .	46
4.5.3	Modell Severe PPH. . . . .	50
4.5.3.1	Severe PPH in Gesamtgruppe . . . . .	50
4.5.3.2	Severe PPH in Blutungskollektiv. . . . .	53
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>57</b>
5.1	Bedeutung von Fibrinogen und FXIII zur Vorhersage eines postpartalen Blutungsereignisses . . . . .	58
5.1.1	Einordnung der Ergebnisse der PPH-Analyse. . . . .	60
5.1.2	Einordnung der Ergebnisse der Severe-PPH-Analyse. . . . .	62
5.2	Interaktion von Fibrinogen und FXIII . . . . .	66
5.3	Limitationen und Ausblick . . . . .	68
5.4	Zusammenfassung. . . . .	70
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>73</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>83</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>85</b>
<b>A</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>87</b>
<b>B</b>	<b>Curriculum Vitæ</b>	<b>89</b>
<b>C</b>	<b>Publikationsliste</b>	<b>91</b>

# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Postpartale Blutungen

#### 1.1.1 Definition

Postpartale Blutungen (primary postpartum hemorrhage, PPH) zählen weltweit zu den häufigsten mütterlichen Todesursachen. Jährlich sterben fast eine halbe Millionen Frauen während der Schwangerschaft und Geburt. In den Entwicklungsländern steht die PPH auf dem ersten Platz der mütterlichen Todesursachenstatistik. In den Industrienationen ist das Risiko an einer PPH zu sterben erwartungsgemäß niedriger, es liegt hinter hypertensiven Notfällen und Embolien auf dem dritten Platz (Khan et al., 2006). Dennoch stirbt selbst in Europa eine von 100.000 Müttern durch ein postpartales Blutungsereignis (Cantwell et al., 2011). Es ist von einer erheblichen Dunkelziffer, besonders in den Entwicklungsländern, auszugehen. Weitere Konsequenzen einer PPH sind neben der Mortalität auch eine erhebliche Morbidität. In der Folge kann es unter anderem (u.a.) zu einer erheblichen Anämie, einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC), einem hypovolämischen Schock, Nieren- und Leberversagen, adultem Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und dem Verlust der Fertilität kommen (Bonnar, 2000).

In einem ihrer acht Millennium-Entwicklungsziele haben sich die Vereinten Nationen (UN) im Jahre 2000 die Reduktion maternaler Mortalität als Ziel gesetzt: Sie soll bis 2015 um 75 Prozent (%) gesenkt werden. Ein besonderes Augenmerk liegt neben der Reduzierung und der Behandlung von peripartalen Infektionen und Eklampsie auf der Prävention sowie der Therapie lebensbedrohlicher postpartaler Blutungen (UN General Assembly, Millennium Declaration, 2000).

Es existieren zahlreiche Definitionen einer (schweren) PPH, jedoch wurde keine von ihnen bisher weltweit einheitlich akzeptiert. Ernsthaftige Komplikationen und Letalität im Rahmen einer PPH lassen sich daher kaum verlässlich evaluieren (Knight et al., 2009).

Ein Blutverlust (BV) von bis zu 500 ml gilt laut Gythe (1992) und Ripley (1999) als normal. In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zu der Toleranz eines akuten Blutverlustes bei Frauen unmittelbar nach der Geburt. Gesunde Frauen sollen laut Hofmeyr und Mohlala (2001) einen Blutverlust von 1000 Millilitern (ml) ohne signifikante hämodynamische Probleme tolerieren können. Eine andere Studie zeigte, dass eine Blutung von 500 bis 1500 ml in der Regel keine Schocksymptome hervorruft (Bouwmeester et al., 2005). Bonnar (2000) beschrieb klinische Zeichen einer Hypovolämie ab einem Blutverlust von mehr als 20% des Blutvolumens.

Eine frühe postpartale Blutung wird von Abou Zahr (1991) und Cunningham (1993) als ein Blutverlust von mehr als 500 ml in einem Zeitraum von 24 Stunden nach Geburt des Kindes definiert. Andere Cut-Off-Werte sind mit 600 ml (Beischer, 1986), 1000 ml (Burchell, 1980) und 1500 ml (Mousa und Alfirevic, 2002) beschrieben. Eine weitere Festlegung folgt der Notwendigkeit einer Bluttransfusion oder der Abnahme des Hämatokritwertes um zehn oder mehr Prozent (ACOG, Educational Bulletin: Postpartum hemorrhage, 1998; Combs et al., 1991).

Für die schwere postpartale Blutung gibt es ebenfalls heterogene Definitionen. Sie wird charakterisiert als Blutverlust  $>150$  ml/min innerhalb von 20 Minuten, Verlust von 50% des zirkulierenden Blutvolumens innerhalb von drei Stunden oder akuter Blutverlust über 1500 ml (Carroli et al., 2008). In einem Übersichtsartikel zeigte Rath (2011), dass selbst in den ausgewählten nationalen Leitlinien oftmals unterschiedliche Kriterien bei der Beurteilung einer PPH angewendet wurden.

Trotz der unterschiedlichen Definitionen bestand die Notwendigkeit einer Festlegung und so wurde als Grundlage für diese Arbeit die seit 1990 bestehende und 2009 erweiterte Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gewählt. Der Blutverlust ist dort für eine vaginale Entbindung wie folgt definiert:

- PPH: Blutverlust  $\geq 500$  ml
- Schwere PPH: Blutverlust  $\geq 1000$  ml

innerhalb der ersten 24 Stunden postpartum (WHO Guidelines for the Management of Postpartum Hemorrhage and Retained Placenta, 2009).

Späte postpartale Blutungen (secondary postpartum hemorrhage) treten im Gegensatz zu den frühen Hämorrhagien 24 Stunden bis sechs Wochen nach der Geburt auf. Sie sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Carroli et al. (2008) beschrieben in einem systematischen Review zu der Epidemiologie postpartaler Blutungen eine Prävalenz von 6% für eine PPH und das Auftreten ei-

ner schweren PPH in 1.86% der Fälle. Auffällig waren große regionale Unterschiede, mit einem Schwerpunkt in den Entwicklungsländern. Diese Ergebnisse sind jedoch nur begrenzt aussagekräftig, denn eine zuverlässige Auskunft zu der Prävalenz einer (schweren) PPH ist nur durch eine weltweite Erhebung bei einheitlicher Definition und Quantifizierung möglich.

### 1.1.2 Quantifizierungsmethoden

Die zahlreichen Definitionen einer (schweren) PPH hängen unter Umständen auch mit der ungenauen Bestimmung des postpartalen Blutverlustes zusammen: Dieser wird größtenteils noch immer visuell geschätzt. Eine korrekte Bestimmung des tatsächlichen Blutverlustes ist aber für die Diagnose und Therapie der PPH entscheidend.

Problematisch ist die große Ungenauigkeit und die Subjektivität bei der visuellen Abschätzung des Blutverlustes bei der Geburt – häufig wird dieser um 30-50% unterschätzt (ACOG, Educational Bulletin: Postpartum hemorrhage, 1998). Schon Duthie et al. (1991) zeigten, dass bei Patientinnen nach vaginaler Entbindung der Blutverlust signifikant niedriger eingeschätzt wurde als der tatsächlich gemessene Blutverlust. Wie Prasertcharoensuk et al. (2000) postulierten, beträgt die Sensitivität der visuellen Beurteilung eines Blutverlustes unter der Geburt nur 16%. Die Inzidenz der PPH wird um 88% unterschätzt und steigt mit zunehmendem Blutverlust signifikant an. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Bose et al. (2006). Die Autoren berichteten, dass der Blutverlust bei optischer Bestimmung fast immer signifikant unter- aber kaum überschätzt wurde. Patel et al. (2006) stellten in ihrer Studie eine Messung des Blutverlustes mittels Beutel einer visuellen Abschätzung gegenüber. Hier zeigte sich, dass bei visueller Beurteilung die Blutverlustmenge um 33% geringer eingeschätzt wird, als bei einer Messung mittels Blutbeutel. Rath und Schneider (2010) propagierten auf Grundlage dieser wissenschaftlich bestätigten Ungenauigkeit einer Blutverlustschätzung die Bestimmung mittels Klebebeutel, der durch eine Befestigung am Gesäß der Schwangeren und durch seine Skalierung eine unkomplizierte und verlässliche Messung gewährleistet.

Diese Möglichkeit der Messung des verlorenen Blutvolumens hat aber auch Grenzen. Bei der Sectio caesarea zum Beispiel kommt es häufig zu einer Vermischung von Blut und Fruchtwasser, die eine annähernd genaue Bestimmung des Blutverlustes unmöglich macht. Ein weiteres Problem sind Sickerblutungen aus Episiotomien und Blutverluste, die nach der Entlassung aus dem Kreißsaal auftreten und erst auf peripheren Stationen bemerkt werden (McCormick et al., 2002).

### 1.1.3 Ursachen und Risikofaktoren

Es gibt zahlreiche Risikofaktoren für postpartale Blutungen. Kosciely et al. (2007) konnten durch Befragung von mehr als 5000 Patienten mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens und wenn nötig ausgewählten Bluttests ein Blutungsereignis mit einem positiven prädiktiven Wert von 82% und dessen Ausbleiben mit einem negativen prädiktiven Wert von 93% vorhersagen. Eine Blutungsanamnese ist in der Prävention schwerer postpartaler Blutungen also unabdingbar.

Dies zeigt sich auch im Hinblick auf die folgenden Risikofaktoren: So wurde das Vorliegen einer Blutgruppe 0 von Chauleur et al. (2008) als unabhängiger Risikofaktor einer schweren PPH identifiziert. Weiterhin wurden Nikotinabusus, Blutungen vor der Geburt, Gestationsdiabetes oder präexistenter Diabetes mellitus als Risiken für das Auftreten einer Blutung beschrieben (AWMF-Leitlinie, Diagnostik und Therapie peripartaler Blutungen, 2008). Der genaue Zusammenhang dieser Risikofaktoren zu den vier häufigsten Ursachen einer PPH ist nicht abschließend erforscht.

Für die Atonie, die laut aktueller Lehrmeinung in mehr als der Hälfte der Fälle die Ursache besonders einer (schweren) PPH darstellt, gibt es hingegen eindeutig zuordnbare Risikofaktoren (Bateman et al., 2010). Veränderungen (zum Beispiel (z.B.) Myome) oder Operationen am Uterus (z.B. Sectiones, KÜRretagen) sowie eine Überdehnung der Gebärmutter durch Mehrlinge, ein Polyhydramnion und seltene Lageanomalien wie die Querlage sind mit dem erhöhten Risiko einer Atonie verbunden (Sheiner et al., 2005). Auch eine protrahierte Geburt (gegebenenfalls (ggf.) mit anschließender Sectio), lang anhaltende Geburtseinleitung mit Oxytocingabe und Multiparität (>5 Geburten) werden als Risiken für die Entwicklung einer Atonie beschrieben (Sheiner et al., 2005; Rey al., 2002). Eine Atonie in einer vorangegangenen Schwangerschaft erhöht das Risiko für ein erneutes Auftreten einer Atonie in einer Folgeschwangerschaft um 25% (Faridi und Rath, 1996).

Das Vorhandensein von Plazentaresten ist der zweithäufigste Grund einer (schweren) postpartalen Blutung. Ein besonders hohes Risiko besteht bei Patientinnen mit Plazentalösungsstörungen in der Anamnese oder bei Vorliegen von Implantationsstörungen (Placenta accreta, increta oder percreta). Narben vorangegangener Schnittverbindungen sind hierfür ein entscheidender prädisponierender Faktor. Diese sind vor allem den steigenden Raten von Sectiones in den letzten Jahren zuzuschreiben (Oyelese und Smulian, 2006).

Geburtsverletzungen sind die dritthäufigste Ursache für eine (schwere) PPH. Besonders hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang ausgedehnte Scheidenrisse, höhergradige Dammrisse, Verletzungen der Zervix oder Blutungen aus Episiotomien.

Eine vaginal-operative Entbindung und ein Geburtsgewicht des Kindes oberhalb der 90. Perzentile sind erwiesenermaßen prädisponierend (Sheiner et al., 2005). Zunehmend werden auch Uterusrupturen beobachtet, obwohl sie im Vergleich zu den anderen Geburtsverletzungen selten sind. Mögliche Erklärungen hierfür sind Uterusoperation in der Anamnese und die steigende Anzahl von Schnittentbindungen. Große Hämatome des Genitaltrakts werden nicht selten durch ihr zeitverzögertes Auftreten übersehen, obwohl sie ebenfalls zu einem signifikanten und kreislaufwirksamen Blutverlust führen können (Henrich, 2010).

An vierter und letzter Stelle der Ursachen peripartaler Blutungen rangieren Veränderungen im Gerinnungssystem. Hierbei kann zwischen angeborenen Gerinnungsstörungen und erworbenen Gerinnungsstörungen unterschieden werden. Zu Ersterer zählen u.a. das von-Willebrand-Syndrom, der Mangel einzelner Gerinnungsfaktoren und eine angeborene Thrombozytopathie (Peyvandi et al., 2011). Bei einer erworbenen Störung handelt es sich beispielsweise um eine medikamenteninduzierte oder organasoziierte Thrombozytopathie und eine Immunthrombozytopenie. In Verbindung mit einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung, einer schweren Präeklampsie, einer vorzeitigen Plazentalösung oder einem Amnioninfektionssyndrom kann es zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung und somit zu einer (schweren) Blutung kommen. Die Verdünnungskoagulopathie und die Hyperfibrinolyse sind ebenfalls als Risikofaktoren für eine (schwere) PPH beschrieben worden (Henrich et al., 2008; Sheiner et al., 2005).

#### **1.1.4 Diagnostik und Therapieoptionen**

Die Anamnese ist wie beschrieben ein wichtiges Instrument, um Risikofaktoren für eine erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit zu erfassen. Allerdings gibt es – bis auf wenige Ausnahmen (z.B. primäre Sectio bei Plazentaimplantationsstörungen) – (noch) keine echte Prophylaxe bei Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren. Als Standard hat sich bei einer vaginalen Entbindung bisher einzig eine aktive Leitung der Nachgeburtsphase und die Prophylaxe einer Atonie mit drei Einheiten (IE) Oxytocin intravenös (i.v.) nach Abnabelung des Kindes etabliert (Fuchs et al., 2009; AWMF-Leitlinie, 2008). Bisher fehlen brauchbare und verlässliche Screeningparameter, die das Risiko einer (schweren) PPH sicher vorhersagen können und gleichzeitig die Möglichkeiten einer Prophylaxe bieten. Daher bleibt aktuell fast ausschließlich die Therapie einer manifesten (schweren) PPH.

## 1.1 Postpartale Blutungen

Hierfür entwickelte die PPH-Konsensus-Gruppe in interdisziplinärer Zusammenarbeit und mithilfe der bisher vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse einen Handlungsalgorithmus. Die aktuelle Version (2012) zur Therapie einer PPH ist in Abbildung 1.1 dargestellt.

POSTPARTALE BLUTUNG   Handlungsalgorithmus		
nach vaginaler Geburt oder in der postoperativen Überwachungsphase nach Sectio caesarea		
© 2012: PPH-KONSENSUS – Gruppe (D-A-Ch)		
klinische Symptome	allgemeine/operative Maßnahmen	Medikamente
<b>HINZUZIEHEN Oberarzt   Facharzt Geburtshilfe   INFORMATION Anästhesie</b>		
<b>STEP 1</b> Dauer max. 30 min nach Diagnosestellung • vaginale Blutung >500 ml nach vaginaler Geburt >1000 ml nach Sectio caesarea  <b>CAVE: Unterschätzung            ! Messsystem !</b>  • Patientin kreislaufstabil	• 2 i.v.-Zugänge (mindestens 1 großlumiger) • Kreuzprobe / Notfalllabor / EK's bereitstellen • Volumengabe (z.B. Kristalloide / Kolloide) • Blase katheterisieren • Blutverlust messen • rasche Abklärung der Blutungsursache (4T's) • Uteruston (Tonus-Atonie?) • Plazentainspektion (Tissue-Plazentarest?) • Speculumeinstellung (Trauma-Geburtskanal?) • Gerinnung (Thrombin-Laborwerte?) • Uteruskompression – Ultraschall	• OXYTOCIN 3-5 IE (1 Amp.) als Kurzinfusion und 40 IE in 30 min (Infusion/Perfusor)  <b>ODER</b> • CARBETOCIN (off label use) 100 µg (1 Amp.) in 100 ml NaCl 0,9% als Kurzinfusion
		bei starker persistierender Blutung <b>STEP 2</b> , bei moderat persistierender Blutung evtl. • MISOPROSTOL (off label use) 800 µg (4 Tbl. à 200 µg) rektal
<b>STEP 2</b> Dauer max. weitere 30 min (= 60 min nach Diagnosestellung) • anhaltend schwere Blutung • Patientin kreislaufstabil	<b>HINZUZIEHEN Anästhesie   Alarmierung OP Team   ORGANISATION OP-Saal            TRANSFERKRITERIEN überdenken</b>  • OP-Vorbereitung • Ausschluss Uterusruptr • Nachtastung / Ultraschall • bei V. a. Plazentarest (nach US oder Inspektion) • manuelle Nachtastung • ggf. Cürettage (US-Kontrolle)	<b>Bestellung FFP / EK / TK</b> (kreuzen und in den Kreissaal/OP bringen lassen)  • SULPROSTON 500 µg (1 Amp.; max. 3 Amp. pro 24 h) <b>nur über Infusomat/Perfusor</b> • 2 g TRANEXAMSÄURE i.v. vor Fibrinogengabe Bei persistierender schwerer Blutung (ca. 1500 ml Gesamtblutverlust) • FIBRINOGEN 2-4 g • FFP / EK erwägen
		<b>TRANSFERKRITERIEN überdenken   HINZUZIEHEN Oberarzt Anästhesie            INFORMATION der bestmöglichen personellen Expertise</b>
<b>STEP 3</b> • therapierefraktäre schwere Blutung und kreislaufstabile Patientin oder • hämorrhagischer Schock  <b>ZIEL</b> • hämodynamische Stabilisierung (temporärer) Blutungsstopp • Optimierung von Gerinnung und Erythrozytenkonzentration • Organisation von <b>STEP 4</b>	<b>CAVUMTAMPONADE</b> <b>BALLONAPPLIKATION</b> • Balloneinführung unter Ultraschallkontrolle • ausreichendes Auffüllen des Ballons (Sulproston weiter) • leichten Zug applizieren • alternativ Streifentamponade  <b>BLUTUNGSSTOP</b> • Intensivüberwachung • BALLONDEBLOCKADE nach 12-24 Std. (ggf. nach Transfer im Zentrum)  <b>PERSISTIERENDE oder ERNEUTE BLUTUNG</b> (Blutung bei liegendem Ballon oder nach Deblockade) • ggf. erneute Ballonapplikation („bridging“) • obligat <b>STEP 4</b>	<b>ZIELKRITERIEN</b> • Hämoglobin > 8-10 g/dl (5-6,2 mmol/l) • Thrombozyten > 50 Gpt/l • RR systolisch > 80 mmHg • pH > 7,2 • Temperatur > 35° C • Calcium > 0,8 mmol/l
	<b>HINZUZIEHEN der bestmöglichen personellen Expertise</b>	
<b>STEP 4</b> • persistierende Blutung	<b>Definitive Versorgung   (chirurgische) Therapie</b>	
	<b>KREISLAUFINSTABILITÄT</b> <b>BLUTSTILLUNG</b> ↓ Laparotomie / Gefäßklemmen / Kompression  <b>STABILISIERUNG</b> Kreislauf / Temperatur / Gerinnung eventuell rekomb. Faktor VIIa	<b>KREISLAUFSTABILITÄT</b> <b>DEFINITIVE CHIRURGISCHE THERAPIE</b> Kompressionsnähte Gefäßligaturen Hysterektomie  <b>EMBOLISATION</b>
<b>Transferkriterien</b> • Fehlen von operativem oder interventionellem Equipment oder fehlende Anwesenheit von geschultem Personal • temporärer Blutungsstopp durch Cavumtamponade • hämodynamische Transportstabilität der Patientin • existierende SOP zw. Zielkrankenhaus und transferierendem Krankenhaus	<b>rekombinanter Faktor VIIa (off label use !)</b> • initial 90 µg/kg KG (Bolus) • ggf. Wiederholungs dosis bei persistierender Blutung nach 20 min	<b>Voraussetzungen</b> pH ≥ 7,2 Fibrinogen > 1,5 g/l Thrombozyten > 50 Gpt/l Hyperfibrinolyse ausgeschlossen/therapiert

Abbildung 1.1: Handlungsalgorithmus bei Auftreten einer postpartalen Blutung, erstellt von der PPH-Konsensus-Gruppe (D-A-CH), 2012.

Bei der Therapie einer (schweren) PPH ist unabhängig von der (vermuteten) Ursache zunächst eine Kreislaufstabilisierung durch intravenösen Flüssigkeitsersatz angezeigt.

Im nächsten Schritt schließt sich eine rasche Abklärung der Blutungsursache und eine hieraus abgeleitete differenzierte Therapie an (siehe Handlungsalgorithmus, Step 1).

Im häufigsten Fall handelt es sich wie oben erläutert um eine Uterusatonie. Kennzeichen hierfür sind eine schwallartige, intermittierende Blutung sowie ein hochstehender, weicher, schlecht kontrahierter Fundus uteri. Als primäre Maßnahmen haben sich die Entleerung der Harnblase, die Uterusmassage zur endogenen Prostaglandinausschüttung, das manuelle Halten des Uterus und die bimanuelle Uteruskompression bewährt (Henrich, 2010). Persistiert die Blutung und sind andere Blutungsquellen ausgeschlossen, so sind Uterotonika (Oxytocin als Kurzinfusion, Misoprostol rektal sowie Sulproston i.v., siehe Abb. 1.1, Step 1&2) indiziert. Sollten diese Maßnahmen nicht zu einem Erfolg führen, schließen sich Blutstillungsversuche durch Anwendung einer Cavumtamponade, beispielsweise mittels Bakriballon, an (Bakri et al., 2001; Johanson et al., 2001). Interventionelle Maßnahmen wie eine arterielle Katheterembolisation der Arteria(e) uterina(e) sind erfahrenen Radiologen vorbehalten. Als chirurgische Maßnahmen kommen Uteruskompressionsnähte, bekanntester Vertreter sind die B-Lynch Nähte (B-Lynch et al., 1997), oder Gefäßligaturen der Arteria(e) uterina(e) oder uteroovarieller Gefäße (O'Brien et al., 1996) in Betracht. Sollte dies nicht zur Blutstillung führen, so kann versucht werden, eine Hämostase mittels rekombinanten aktivierten Faktors VII (rFVIIa, NovoSeven<sup>®</sup>) zu erreichen. Dieser wurde ursprünglich für Patienten mit einer Hämophilie A oder B oder Thrombozytenfunktionsstörung entwickelt. Bei Entscheidung über den Einsatz von rFVIIa müssen Wirksamkeit, unerwünschte Nebenwirkungen, wie thromboembolische Ereignisse und die hohen Kosten gegenüber anderen Therapieverfahren abgewogen werden (Welsh et al., 2008). Der Stellenwert ist bisher nicht durch randomisierte Studien belegt. Franchini et al. (2010) verglichen in einer Übersichtsarbeit die bis dato publizierten Fälle und empfahlen rFVIIa unter bestimmten Umständen als „Ultima-ratio-Medikament“. Die bisher von Huber et al. (2011) veröffentlichte größte monozentrische Studie zu dem Stellenwert von einer rFVIIa-Therapie bei massiver PPH kommt in ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass diese Therapie geeignet ist, um eine Hysterektomie zu vermeiden. Bleiben alle oben beschriebenen Therapieversuche erfolglos, ist die Ultima Ratio eine Hysterektomie.

Eine PPH aufgrund einer Gerinnungsstörung wird, wenn nicht präpartal bekannt, selten diagnostiziert. Eine Schwierigkeit hierbei ist die eingeschränkte Beurteilbarkeit der Gerinnung durch die Routine-Gerinnungsparameter. Die Thrombelastometrie (ROTEM<sup>®</sup>) eignet sich besser zur raschen und erweiterten Gerinnungsanalyse (Rath und Schneider, 2009). Mit dieser Messmethode können im Unterschied zu standard-

mäßigen Gerinnungstests nicht nur die Zeitdauer bis zum Einsetzen der Gerinnung sondern u.a. auch bestimmte Gerinnungsfaktoren (qualitativ), die Geschwindigkeit der Gerinnselbildung und die maximale Festigkeit des Gerinnsels bestimmt werden. Als Point-of-Care-Methode ermöglicht dieses Verfahren schnelle Therapieentscheidungen (De Lange et al., 2012). Peripartale Referenzranges für die ROTEM<sup>®</sup> Thrombelastometrie wurden von De Lange et al. (2014) berichtet.

## 1.2 Hämostase in der Schwangerschaft

### 1.2.1 Allgemeine Veränderungen

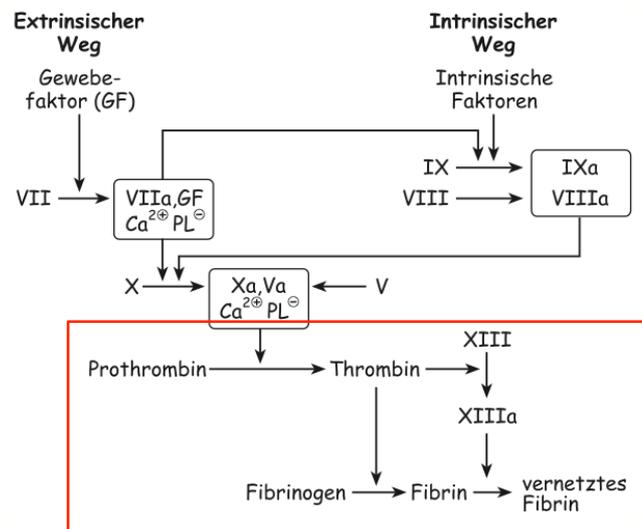
In der Schwangerschaft finden im maternalen Organismus zahlreiche hämostaseologische Veränderungen statt. Bis zum Ende einer Gravidität steigen das Blutvolumen einer Schwangeren von etwa sieben auf neun Prozent ihres Körpergewichts und die Perfusion der Aa. Uterinae auf ungefähr 500 ml/min an (Rath und Schneider, 2010; Henrich, 2010). Diese Steigerung des uterinen Blutflusses ist relevant, da bei Lösung der Plazenta von der Gebärmutter eine große Wundfläche entsteht und es zu einer Blutung aus den Spiralarterien kommt.

Dem wirken verschiedene Mechanismen entgegen. Zum einem werden die durch das Myometrium verlaufenden und nach Ablösung der Plazenta freiliegenden Spiralarterien durch die enorme Kontraktionsfähigkeit des Uterus konstringiert. Zum anderen wirkt neben diesem Tourniquet auch die veränderte Hämostase einer Schwangeren bei der Blutstillung. Zusätzlich zu der protektiven Hypervolämie, verschiebt sich in Vorbereitung auf die Geburt die normalerweise ausgeglichene Hämostase zugunsten der prokoagulatorischen Faktoren (Cerneca et al., 1997; Hofer et al., 2009). Zahlreiche Arbeiten konnten den Anstieg relevanter Gerinnungsfaktoren im Verlauf der Schwangerschaft zeigen (z.B. Bremme, 2003; Hofer et al., 2007; Szecsi et al., 2010). Durch diese Veränderungen verlieren die bekannten Referenzwerte ihre Gültigkeit und müssen den Veränderungen entsprechend angepasst werden, um zur Einschätzung der Gerinnungssituation herangezogen werden zu können. Abbassi-Ghanavati et al. (2009) stellten in ihrem Review Referenzwerte für sämtliche Laborparameter bei Schwangeren zusammen. Szecsi et al. (2010) erweiterten diese und erhoben nicht nur in den drei Trimestern einer Schwangerschaft sondern auch am Tag der Geburt sowie ein und zwei Tage postpartum zahlreiche Gerinnungsfaktoren.

Zwei wichtige Vertreter dieser prokoagulatorischen Faktoren sind Fibrinogen und Faktor XIII (FXIII), die in der Endstrecke der Gerinnungskaskade vor allem auf die Gerinnselbildung und -stabilität wirken (siehe Abb. 1.2).

## 1.2.2 Fibrinogen und FXIII in der Gerinnungskaskade und in der Schwangerschaft

Fibrinogen ist ein Plasmaprotein, das in der Leber synthetisiert wird. Das Hexamer besteht aus drei jeweils doppelt vorhandenen unterschiedlichen Polypeptidketten ( $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ ), die über Disulfid-Brücken verbunden sind. Im Verlauf der Gerinnungsaktivierung schneidet Thrombin die  $A\alpha$ - und  $B\beta$ -Ketten ab und setzt somit die Fibrinopeptide A und B frei (Hantgan et al., 1994; Mackie et al., 2003). Die Fibrinmonomere werden zunächst nur über hydrophobe Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten und bilden so ein Fibringerinnsel (Horn, 2012). Außerdem spielt Fibrinogen eine entscheidende Rolle in der Quervernetzung von aktivierten Thrombozyten (Goldhaber, 2006).



**Abbildung 1.2:** Schema der Gerinnungskaskade mit besonderem Fokus (roter Kasten) auf der gemeinsamen Endstrecke des extrinsischen und intrinsischen Weges. Übernommen und modifiziert von Horn (2012).

Reduzierte Fibrinogenlevel sind im Zusammenhang mit angeborenen genetischen Defekten, als Folge einer Lebererkrankung, bei einer Verbrauchskoagulopathie und bei Verbrennungen beschrieben worden (z.B. Madlener und Pöztzsch, 2013).

Es gibt viele Untersuchungen zur Veränderung der Fibrinogenkonzentration in der Schwangerschaft. Die Ergebnisse waren konsistent und zeigten einen Anstieg der Fibrinogenkonzentration (Francalanci et al., 1995; Choi und Pai, 2002; Hellgren, 2003; Bremme, 2003; Abbassi-Ghanavati et al., 2009; Szecsi et al., 2010). Bremme (2003) beschrieb eine Erhöhung des Gerinnungsfaktors auf das zwei- bis dreifache seiner normalen Konzentration bis zum Ende der Gravidität. Szecsi et al. (2010) zeigten, dass Fibrinogen darüberhinaus auch noch am ersten und zweiten postpartalen Tag erhöht war. Ein Anstieg der Fibrinogenkonzentration zum Ende der Schwangerschaft gilt so-

mit als sicher und gut belegt. Die von Abbassi-Ghanavati et al. (2009) und Szecsi et al. (2010) bestimmten Referenzwerte für Fibrinogen in der Schwangerschaft können als Orientierung dienen. Die US-amerikanische Forschergruppe um Abbassi-Ghanavati berichtete in ihrem Review Werte von 3.73-6.19 g/L für das dritte Trimester einer Schwangerschaft. Die Forscher um Szecsi gaben für das dritte Trimester und den Zeitpunkt kurz vor der Geburt Referenzbereiche von 10.3-19.1  $\mu\text{mol/L}$  an.

FXIII ist eine Protransglutaminase bestehend aus zwei A- und zwei B-Untereinheiten. Es ist das letzte Enzym in der Gerinnungskaskade (siehe Abb. 1.2, Seite 9) und wird durch Thrombin und Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) in eine katalytisch aktive Transglutaminase umgewandelt. Dieser aktivierte Faktor XIII (FXIIIa) bildet in dem über Wasserstoffbrückenbindungen zusammen gehaltenem Fibringerinnsel kovalente Querverbindungen durch eine Brückenbildung zwischen Lysin und Glutamin („Transglutaminase“) aus. So werden die  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Ketten der Fibrinmonomere miteinander verknüpft und das Gerinnsel erhält eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber chemischen, mechanischen und proteolytischen Einflüssen (Luo und Zhang, 2011; Ichinose, 2012; Bagoly et al., 2012; Horn, 2012). Auf die gleiche Weise bewirkt FXIIIa eine kovalente Bindung von Fibrin an Fibronectin und Kollagen in der extrazellulären Matrix und erhöht somit zusätzlich die Festigkeit des Fibringerinnsels (Horn, 2012; Madlener und Pöttsch, 2013). Ein Fibringerinnsel wird also erst durch die Wirkung von FXIIIa stabil.

Diese beschriebene Wirkung legt eine erhöhte Blutungsgefahr bei Abwesenheit von FXIII nahe. FXIII-Mangelzustände können angeboren oder erworben sein. Bei Ersteren liegt meist eine Störung der A-Untereinheit mit einer FXIII-Restaktivität von weniger als einem Prozent vor. Die Folge sind eine lebenslange starke Blutungsneigung, eine gestörte Wundheilung und wiederkehrende Fehlgeburten. Ein Defekt der B-Untereinheit galt bisher als selten, in der letzten Zeit zeigten Berichte über diese Erkrankungen eine steigende Tendenz. Die Blutungsneigung scheint milder zu sein als bei einem Defekt der A-Untereinheit, da eine partielle Restaktivität (1-24% der normalen Aktivität) erhalten bleibt (Ichinose, 2012; Koseki et al., 2001). Erworbene FXIII-Defizite werden im Zusammenhang mit einer verlängerten Einnahme bestimmter Medikamente wie Isoniazid, Penicillin, Phenytoin und Amiodaron (Krumdieck et al., 1991; Lopaciuk et al., 1978; McDevitt et al., 1972; Lim et al., 2004) und im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis (RA) und systemischen Lupus erythematoses (SLE) beschrieben (Weinberg et al., 1991; Milner et al., 1977; Ahmad et al., 1996; Okubo et al., 1988; Ajzner et al., 2009).

Luo und Zhang (2011) postulierten in einem Case-Report und Literaturübersicht zu einer erworbenen FXIII-Inhibition, dass diese mit einer Blockade der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Ketten und schweren Blutungsneigung in der Folge assoziiert ist. Muszbek et al. (2011) beschrieben, dass ein Viertel aller FXIII-A-Mängel auf die Bildung von Antikörpern zurückzuführen ist. Sie bewerteten einen FXIII-Defekt als die am stärksten unterdiagnostizierte Blutungsneigung.

Zur Veränderung der FXIII-Aktivität in der Schwangerschaft gibt es wenige und inkonsistente Ergebnisse: Bei Holmes und Wallace (2005) stieg die FXIII-Aktivität zunächst an, um im letzten Trimester wieder auf normale Werte zu sinken. Sharief et al. (2014) dagegen zeigten an 376 Patientinnen in unterschiedlichen Schwangerschaftsstadien signifikant niedrigere Werte für FXIII im zweiten und dritten Trimester gegenüber dem ersten Trimester und der Kontrollgruppe. Dies korreliert mit den Ergebnissen von Karlsson et al. (2014). Ab wann diese Werte nicht mehr physiologisch erniedrigt, sondern Ausdruck einer Pathologie sind, bleibt weiterhin unklar, auch weil in den bisherigen Studien zu Referenzwerten in der Schwangerschaft keine Intervalle für FXIII bestimmt wurden. Eine Veränderung der Referenzbereiche gegenüber Nicht-Schwangeren ist bei einem Absinken der Werte in der Gravidität stark anzunehmen.

Es liegt die Vermutung nahe, dass Fibrinogen, FXIII und unter Umständen (u.U.) auch die Interaktion der beiden Gerinnungsfaktoren, einen Einfluss auf Blutungswahrscheinlichkeit haben. Dies soll im Folgenden näher ausgeführt werden.

### **1.3 Einfluss von Gerinnungsfaktoren auf postpartale Blutungen**

#### **1.3.1 Fibrinogen**

Es gibt Studien, die einen möglichen Zusammenhang zwischen erniedrigten Gerinnungsfaktoren und dem Auftreten postpartaler Blutungen beschreiben. Simon et al. (1997) zeigten, dass ein bei Geburtsbeginn (*early stages of labour*) bestimmter Fibrinogenwert von unter 2.9 g/L mit einer erhöhten Inzidenz von postpartalen Blutungen assoziiert war (OR 19.7). Die Fibrinogenkonzentration von Frauen mit einer PPH war signifikant niedriger als die von Frauen ohne PPH. Eine Blutentnahme bei Geburtsbeginn erwies sich in Bezug auf eine PPH als aussagekräftiger als eine Analyse der Gerinnungsfaktoren mehrere Wochen vor der Geburt.

Die Arbeitsgruppe um Charbit et al. (2007) berichtete, dass eine Fibrinogenmessung zu Beginn einer PPH das Risiko einer schweren PPH vorhersagen kann. In einer multivariaten Analyse war Fibrinogen als einziger der bestimmten Marker signifikant mit dem Auftreten einer schweren Blutung assoziiert.

Chauleur et al. (2008) zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie, dass bei 317 Patientinnen mit einer severe PPH ein erniedrigter Fibrinogenspiegel das Risiko einer PPH signifikant erhöhte. Allerdings wurden diese Werte sechs bis neun Monate nach der Geburt bestimmt. Die Aussagekraft über ihr Verhalten in der Schwangerschaft und somit auch ihren Anteil an einer schweren PPH ist daher eingeschränkt.

De Lloyd et al. (2011) fanden heraus, dass Fibrinogen im Vergleich mit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPPT) und der Thromboplastinzeit (TPZ) am besten mit einem ansteigenden Blutverlust korrelierte. Die Blutentnahme(n) erfolgte(n) 48 Stunden um die Geburt herum. Es wurden jeweils die geringsten Werte der einzelnen Laborparametern für die Analyse verwendet.

Das Ziel der Studie von Cortet et al. (2012) war die Klärung der Frage, ob Fibrinogenlevel zu Beginn einer PPH mit der Schwere der Blutung korrelieren. Sie ist sowohl in Bezug auf ihre Fragestellung als auch in ihrem Design der Charbit-Studie sehr ähnlich. Cortet et al. (2012) konnten zeigen, dass der Fibrinogenwert zu Beginn einer PPH bei Patientinnen mit einer schweren Blutung signifikant niedriger war als bei Patientinnen ohne Übergang in eine severe PPH. Auch in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell zeigte sich zwischen der Fibrinogenkonzentration bei PPH und dem Verlauf der Blutung ein unabhängiger Zusammenhang. Die Forscher schlussfolgerten, dass der Fibrinogenwert zu Beginn einer PPH ein guter Prädiktor für eine Aggravation der Hämorrhagie war.

Die Arbeitsgruppe um Peyvandi (2012) zeigte in einer Studie an 8530 Patientinnen, dass erhöhte *präpartal* bestimmte Fibrinogenplasmawerte das Risiko eine PPH zu entwickeln nicht verringern. Ein Anstieg der präpartalen Fibrinogenkonzentration um ein 1 g/L reduzierte zwar, nach einer Anpassung für Störfaktoren, die Wahrscheinlichkeit einer PPH ebenso wie Fibrinogenlevel von >5.5 g/L verglichen mit Werten von ≤4.0 g/L. Dieser Effekt hing jedoch vermutlich mit dem Einfluss weiterer Risikofaktoren zusammen und war nach Anwendung einer multivariaten logistischen Regression nicht mehr signifikant. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen verwendeten die Forscher zum ersten Mal in einer klinischen Studie zu diesem Thema einen kalibrierten Blutmessbeutel. Die große zeitliche Varianz zwischen Blutentnahme und Geburt ist dagegen eher als ungünstig einzustufen. Weiterhin wurde nicht untersucht, wie sich ein erniedrigter präpartaler Fibrinogenwert auf das Risiko einer (schweren) PPH auswirkt. Eine Untersuchung von Karlsson et al. (2014) kam zu ähnlichen Ergebnissen wie Peyvandi et al. (2012). Die Studie an 44 Patientinnen mit vaginaler Entbindung oder Sectio zeigte keine signifikante Korrelation zwischen dem verlorenen Blutvolumen und der vorgeburtlichen Fibrinogenkonzentration. Die Arbeitsgruppe um Yamada

et al. (2014) hingegen konnte zeigen, dass bei Frauen mit einer vaginalen Entbindung ein vor der Geburt bestimmter Fibrinogenplasmawert signifikant mit dem Auftreten einer PPH korreliert war, wenn der Gerinnungsfaktor geringer als 3.3 g/L war. Allerdings wählten sie als Definition einer PPH einen Blutverlust von  $\geq 700$  ml. Neben diesem üblichen Wert liegt eine weitere Einschränkung der Studie in der Schätzung des postpartalen Blutverlustes.

Ausgehend von den Ergebnissen von Charbit et al. (2007) und Cortet et al. (2012) konzipierten die Wissenschaftler um Wikkelsø (2015) eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte klinische Studie, die den Einfluss einer Fibrinogengabe auf die benötigte Menge an Erythrozytentransfusionen bis sechs Wochen postpartum untersuchte. Sekundäre Ziele waren u.a. der Gesamtblutverlust, die gesamte Menge an Bluttransfusionen und das Auftreten erneuter Blutungen. 244 Patientinnen mit einer schweren PPH erhielten entweder eine einmalige Gabe von zwei Gramm (g) Fibrinogenkonzentrat oder ein Placebo, in diesem Fall Kochsalzlösung. Alle Probandinnen in der Verum-Gruppe erhielten unabhängig von Körpergewicht und Fibrinogenkonzentration bei Studieneinschluss die gleiche Dosis Fibrinogen. Die Forscher fanden weder in den primären noch in den sekundären Endzielen signifikante Gruppenunterschiede. Thromboembolien wurden nicht beobachtet. Sie schlussfolgerten, dass eine zusätzliche Gabe von zwei Gramm Fibrinogen bei Patientinnen mit einem normalem Fibrinogenwert zur Prävention einer schweren PPH nicht geeignet ist. Diese Studie zeigt gute Ansätze zur Klärung der Fragestellung, ob und inwiefern sich eine schwere PPH durch die Gabe von Fibrinogen verhindern lässt. Eine wesentliche Schwäche dieser Studie besteht in der festen Dosierung des Fibrinogenkonzentrates unabhängig von Körpergewicht und Ausgangsfibrinogenwert.

Dieses Defizit versucht die Studie von Aawar et al. (2015) auszugleichen. In dem 2015 veröffentlichten Studienprotokoll für eine geplante klinische randomisierte Studie beschreiben sie ihr Vorgehen und ihre Ziele: Demnach soll ebenfalls untersucht werden, ob durch eine frühe Infusion von Fibrinogen während einer schweren PPH die Gesamtanzahl transfundierter allogener Blutprodukte bis zur Entlassung (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, Gefrorenes Frischplasma (FFP)) gegenüber der Placebo-Gruppe reduziert werden kann. Mit dieser Infusion wird das Ziel verfolgt, ein erniedrigtes Fibrinogen auf (für die Schwangerschaft) normale Werte anzuheben. Zur Überprüfung dient den Autoren der FIBTEM-Test. Ein notwendiges Einschlusskriterium ist ein FIBTEM-A5-Wert von  $< 16$  Millimetern (mm), hiernach wird in der vorgeschalteten Observationsphase der Studie gesucht. Die Dosis der benötigten Fibrinogenkonzentration wird bei in den Verum-Arm randomisierten Patientinnen über das

Idealgewicht und den gemessenen FIBTEM-A5-Wert errechnet. Ein Ziel ist das Anheben der FIBTEM-A5 auf bis zu 23 mm. Über die berichteten Fragestellungen hinaus, soll die Studie Auskunft zur Effektivität und Sicherheit einer Fibrinogenkonzentration während einer akuten postpartalen Blutung geben.

#### 1.3.2 FXIII

Eine reduzierte FXIII-Aktivität ist wie oben beschrieben mit einer Neigung zu Hämorrhagien assoziiert. Umbilikale Blutungen in der Neonatalperiode werden als charakteristisch beschrieben. Intrakranielle Blutungen sind weniger häufig, aber die führende Todesursache in allen Altersgruppen (Luo und Zhang, 2011).

Gerlach et al. (2000, 2002) zeigten bei neurochirurgischen Patienten, dass eine erniedrigte FXIII-Aktivität mit dem gesteigerten Risiko einer schweren postoperativen Blutung verbunden war. Alle Patienten mit einer reduzierten FXIII-Aktivität in der Studie erlitten nach der intrakraniellen Operation ein schweres Blutungsereignis. Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie von Blome et al. (2005), die bei kardiochirurgischen Patienten keine Korrelation zwischen FXIII und dem postoperativen Blutverlust nachweisen konnten. In einer Interventionsstudie (Gödje et al., 2006) zeigte sich ein signifikant reduzierter postoperativer Blutverlust und weniger Bluttransfusionen bei Patienten mit einer FXIII-Substitution, sofern der gemessene FXIII-Wert erniedrigt war. Eine Substitution bei normalen Werten brachte hingegen keinen Vorteil. Theusinger et al. (2010) zeigten, dass nach In-vitro-Hinzugabe von FXIII ein Anstieg sowohl in der maximalen Gerinnselstabilität als auch in der EXTEM und FIBTEM der Thrombelastometrie beobachtet werden konnte. Die untersuchten perioperativen Patienten wiesen hohe Level von Fibrinogen und gleichzeitig geringe FXIII-Werte auf. Johansson et al. (2008) hatten zuvor beschrieben, dass durch Zugabe von rekombinant hergestelltem FXIII eine verbesserte Gerinnselformation, maximale mechanische Stabilität und eine verbesserte Widerstandsfähigkeit gegenüber der Fibrinolyse erreicht werden konnte.

Alle diese Untersuchungen wurden jedoch nicht an Schwangeren durchgeführt. Zum Einfluss von FXIII auf eine postpartale Blutung ist kaum etwas bekannt. Sharief und Kadir (2013) berichteten in einer systematischen Literaturübersicht, dass ein kongenitaler FXIII-Mangel signifikant mit dem Risiko einer Fehlgeburt, vorzeitigen Plazentalösung und PPH assoziiert war. In einer klinischen Beobachtungsstudie konnten Karlsson et al. (2014) zeigen, dass die Fibrinogenkonzentration und die Gerinnselstabilität von der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) bis zu acht Wochen postpartum signifikant miteinander korrelierten. Dies galt jedoch nicht für FXIII. Auch zwischen

Blutverlust und FXIII-Aktivität gab es keinen signifikanten Zusammenhang. Die Datenlage zu dem Einfluss eines erniedrigten (erworbenen) FXIII-Wertes auf postpartale Blutungen ist aktuell sehr limitiert. Es mangelt an großen, gut-designten klinischen Studien sowie an Interventionsstudien. Die Aufgaben FXIII bei der Gerinnung und die verfügbaren Studien zum Risiko einer Blutung durch einen FXIII-Mangel legen jedoch die Vermutung nahe, dass FXIII auch im Zusammenhang mit einer PPH relevant sein könnte.

#### **1.4 Interaktion von Fibrinogen und FXIII**

In Abschnitt 1.3.1 und 1.3.2 wurde ausführlich erläutert, dass erst ein gemeinsames Wirken von Fibrinogen und FXIII zur Ausbildung eines stabilen Blutgerinnsels führt.

Die Arbeitsgruppe um Korte untersuchte das Zusammenwirken von Fibrinogen und FXIII in mehreren klinischen Studien (2004, 2005, 2009). In einer dieser Untersuchungen fanden die Forscher bei Patienten mit einer verstärkten Blutung eine erhöhte Fibrinmonomerkonzentrationen gegenüber nicht blutenden Patienten (Wettstein et al., 2004). Die Autoren lieferten folgenden Erklärungsversuch für diese Beobachtung: Wenn mehr *lösliches* Fibrin (in Form von detektierbaren Monomeren) vorliege, sei der Anteil an quervernetztem Fibrin geringer. Dies führe zu einer Beeinträchtigung der Gerinnselbildung und erhöhe somit das Risiko einer Blutung. Dieser Zusammenhang wurde in einer prospektiven Studie an 186 Patienten mit einer Operation untersucht (Korte et al., 2005). Hierbei korrelierte die präpartale Fibrinmonomerkonzentration positiv mit dem intraoperativen Blutverlust. In einer sich anschließenden prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie (Korte et al., 2009) wurde nun 22 Patienten mit erhöhten präoperativen Fibrinmonomeren entweder FXIII oder ein Placebo substituiert. Im Ergebnis profitierten die Patienten deutlich von einer FXIII-Gabe: Sie hatten signifikant stabilere Gerinnsel sowie weniger Blut- und Fibrinogenverluste. Die Gerinnselstabilität und Fibrinogenkonzentration bei Patienten der Placebogruppe sank um mehr als 30%, der Blutverlust stieg etwa um den gleichen Wert. Doch nicht nur die Studie von Korte et al. (2009), sondern auch in vitro Untersuchungen von Johansson et al. (2008) und Theusinger et al. (2010) zeigten signifikante positive Korrelationen zwischen FXIII und der Gerinnselstabilität (siehe auch Absatz 1.3.2.).

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Resultate von Karlsson et al. (2014). Die Arbeitsgruppe zeigte in einer Studie an 44 Schwangeren, dass weder Fibrinogen noch FXIII einen Einfluss auf den Blutverlust nach vaginaler Geburt oder Sectio hatten. Darüberhinaus korrelierte FXIII, anders als Fibrinogen und die Thrombozytenanzahl, nicht mit der Blutgerinnselstabilität. Es gab über den gesamten Verlauf der

Schwangerschaft jedoch signifikante positive Korrelationen zwischen Fibrinogen und FXIII ( $r^2 = 0.18-0.28$ ,  $p < 0.001-0.012$ ).

Sowohl aus der Gerinnungskaskade als auch den Ergebnissen wissenschaftlicher Studien an nicht-schwangeren Patientinnen gibt es also Hinweise darauf, dass eine Interaktion von Fibrinogen und FXIII im Zusammenhang mit einer (schweren) Blutung steht. Ob sich diese Ergebnisse auf eine (schwere) PPH übertragen lassen ist aktuell noch unklar. Eine erste Untersuchung an Schwangeren konnte diese Hypothese nur teilweise bestätigen (Karlsson et al., 2014).

Insgesamt stützen die Ergebnisse der oben dargestellten Studien die Hypothesen, dass es einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Blutungsrisiko und einer niedrigen Konzentration von Fibrinogen und FXIII gibt. Sofern sich die Hypothese(n) bestätigen lassen und ein (spezifischer und sensitiver) Prädiktor gefunden werden kann, der präpartal auf das Risiko einer (schweren) PPH hinweist, wäre eine Substitution des Mangels eine sinnvolle Maßnahme, um das Auftreten eines (schweren) Blutungsereignisses zu vermeiden oder zu reduzieren. Eine Beurteilung, ab wann eine solche Konzentration vorliegt, kann jedoch nur bei einem eindeutig definierten Cut-Off sowohl für Fibrinogen als auch für FXIII getroffen werden. Auch für eine praktische Handlungsimplikation (Substitution des Mangels eines oder beider Gerinnungsfaktoren) ist ein klar definierter Grenzwert notwendig.

### 1.5 Cut-Off-Wert-Bestimmung

In den beschriebenen Studien zur Fibrinogenbestimmung bei (schwerer) PPH wurde bisher immer mehr als ein Cut-Off-Wert bestimmt. Charbit et al. (2008) beispielsweise präsentierten einen negativ-prädiktiven Wert von 79% für den Übergang einer PPH in eine schwere Blutung bei einer Fibrinogenkonzentration über 4 g/L. Für eine Fibrinogenkonzentration von  $\leq 2$  g/L lag der positive prädiktive Wert bei 100%. Auch Cortet et al. (2012) wählten zwei Cut-Off-Werte für die Fibrinogenkonzentration, 2 g/L und 3 g/L. Somit erfolgte aber auch eine Teilung des Patientenkollektivs in drei Gruppen. Die Forschergruppe um Peyvandi et al. (2012) teilte ihr Patientenkollektiv in Quintile, die Cut-Off-Werte wurden bei  $\leq 4.0$  g/L,  $>4.0-4.5$  g/L,  $>4.5-5.0$  g/L,  $>5.0-5.5$  g/L und  $>5.5$  g/L. Zu Klärung der Frage, ob ein erhöhter präpartaler Fibrinogenplasmaspiegel zu einem erniedrigten Risiko einer PPH führt, wurden die beiden Extremgruppen  $\leq 4.0$  g/L und  $>5.5$  g/L in einem logistischen Regressionsmodell miteinander verglichen.

Diese Herangehensweise hat folgenden entscheidenden Nachteil: Es werden Subpopulationen, meist die Extremgruppen, miteinander verglichen. Dadurch kann nur

eine Aussage über diese Subgruppen getroffen werden und nicht über das gesamte Patientenkollektiv. Dies schränkt die Übertragbarkeit der gewonnenen Ergebnisse auf andere Populationen zusätzlich ein.

Diese Schwäche bisheriger Studien soll in unserer Untersuchung verbessert werden. Ziel ist es daher sowohl für Fibrinogen als auch für FXIII jeweils *genau einen* Cut-Off-Wert zu finden.

Es lässt sich festhalten, dass nach aktuellem Stand noch immer kein vor der Geburt identifizier- und modulierbarer Parameter bekannt ist, der im direkten Zusammenhang mit einer (schweren) PPH steht und dessen Veränderung die Prophylaxe dieser ermöglicht. Es gibt Studien, die Fibrinogen und FXIII ein solches Potential zuschreiben. Methodische Schwächen und Unterschiede sowohl beim Zeitpunkt der Blutentnahme als auch bei der Bestimmung des Blutverlustes lassen jedoch keine eindeutigen Schlüsse zu.

Es wurde weiterhin dargelegt, dass Fibrinogen und FXIII miteinander korrelieren und sich, wie auch bei Betrachtung der Gerinnungskaskade deutlich wird, nur bei Anwesenheit beider Faktoren ein stabiles Gerinnsel bilden kann. Neben einer Untersuchung der einzelnen Faktoren sollte darüber hinaus auch eine Betrachtung der Interaktion der beiden Gerinnungsfaktoren ein Ziel folgender Studien sein.



# Kapitel 2

## Fragestellung

Der PPH kommt weltweit eine zentrale Bedeutung in der Morbidität und Mortalität bei Frauen nach der Geburt zu. Die Pathophysiologien und gängigen Therapieoptionen sind erläutert worden, ebenso der Mangel eines verlässlichen, präpartal bestimmbareren Prädiktors. In vorausgegangen Studien gab es Hinweise darauf, dass ein erniedrigter Plasmaspiegel von Fibrinogen und FXIII eine Ursache hierfür sein könnte. Die größte Schwäche dieser Untersuchungen waren die Analyse der Faktoren erst *nach* dem Einsetzen einer PPH sowie eine unpräzise Bestimmung des Blutvolumens. In dieser Arbeit wurde die bisherige Methodik entscheidend verbessert, indem zum einen die Blutentnahme *vor der Blutung* erfolgte und zum anderen der Blutverlust durch ein objektives und reproduzierbares System quantifiziert wurde. Mit Hilfe der beschriebenen Modifizierung sollen in dieser Arbeit folgende Hypothesen überprüfen werden:

### Erste Arbeitshypothese

Präpartal erniedrigte Fibrinogen- und FXIII-Plasmaspiegel erhöhen unabhängig von einander das Risiko einer PPH bzw. schweren PPH. Es kann jeweils *ein* Cut-Off-Wert gefunden werden, bei dessen Unterschreitung sich die Blutungswahrscheinlichkeit signifikant gegenüber darüber liegenden Werten erhöht.

### Zweite Arbeitshypothese

Aufgrund der Gerinnungskaskade ist eine Interaktion von Fibrinogen und FXIII anzunehmen. Daher ist die zweite Hypothese, dass eine niedrige Konzentration beider Faktoren ein besonders hohes Risiko für eine postpartale Blutung bedeutet. Somit sollte die Berücksichtigung der Interaktion dieser beiden Gerinnungsfaktoren über die erwarteten Haupteffekte der Faktoren (siehe erste Arbeitshypothese) hinaus die Vorhersage einer PPH bzw. schweren PPH verbessern.



# **Kapitel 3**

## **Patientinnen und Methoden**

### **3.1 Ethik**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine monozentrische prospektive Beobachtungsstudie (Deutsches Register Klinischer Studien, Nr. 00007873), die in der Klinik für Geburtsmedizin am Campus Virchow-Klinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin liegt vor (EA2118-11). Eine schriftliche Einwilligungserklärung jeder Probandin wurde vor der Geburt des Kindes eingeholt.

### **3.2 Auswahl der Patientinnen**

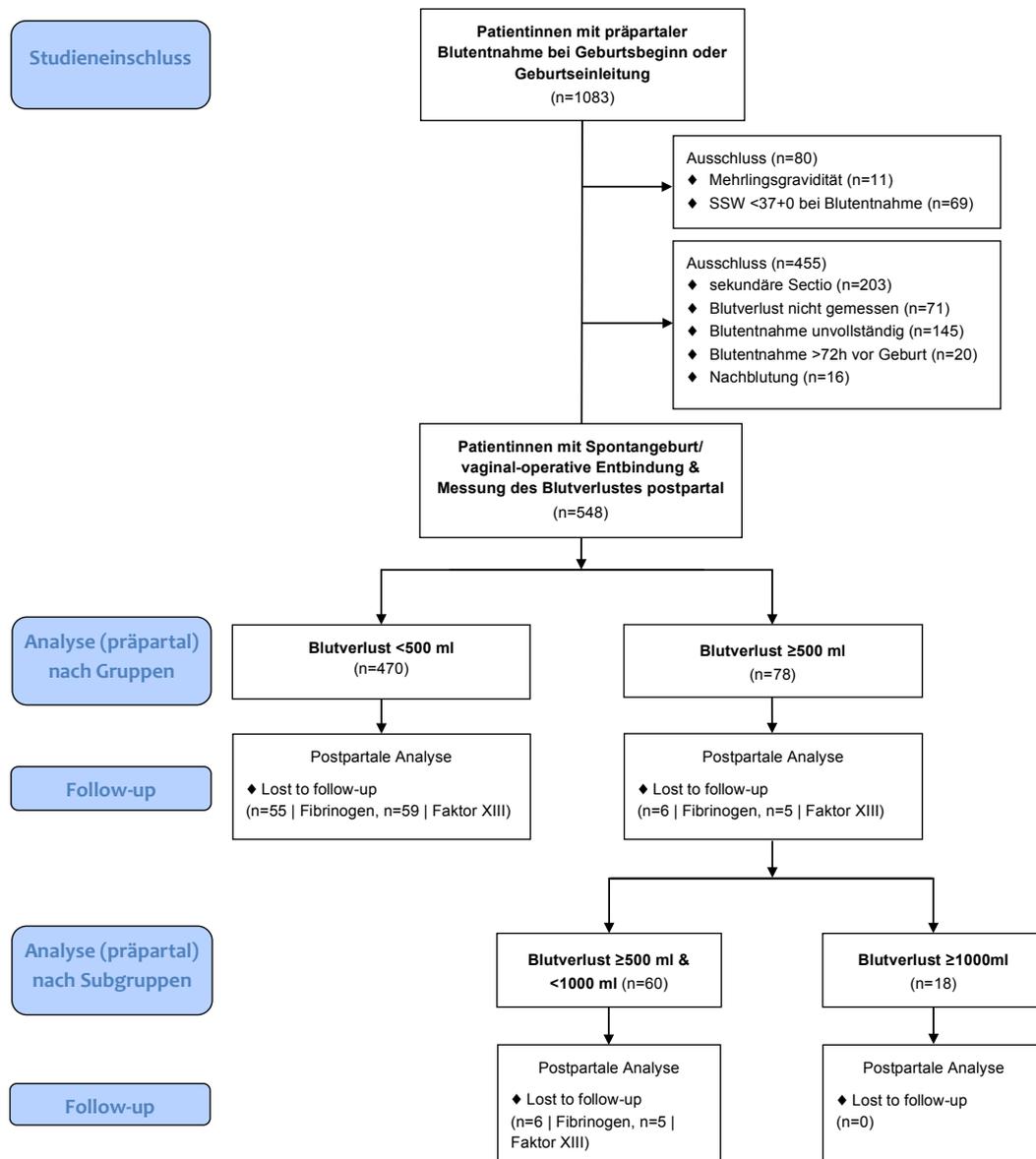
In die empirische Untersuchung der Fragestellungen konnten insgesamt 548 Patientinnen eingeschlossen werden, die zwischen Januar 2012 und Mai 2013 zu einer vaginalen Entbindung in die Klinik für Geburtsmedizin am Campus Virchow-Klinikum aufgenommen wurden.

Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren (in Ausnahmefällen auch jünger, mit Zustimmung der Erziehungsberechtigten, positives Schreiben der Datenschutzbeauftragten hierzu liegt vor), ausreichende Deutschkenntnisse, psychische Gesundheit sowie eine geplante vaginale Entbindung. Auch Patientinnen mit einer Geburtseinleitung, die eine vaginale Geburt anstrebten, wurden in die Studie eingeschlossen. Eine Schnittentbindung (primäre Sectio caesarea) war ebenso ein Ausschlusskriterium wie stark eingeschränkte Deutschkenntnisse, eine präexistente Gerinnungsstörung, die Einnahme von Medikamenten, die mit der Blutgerinnung interferieren sowie die zeitgleiche Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.

### 3.3 Paradigma

#### 3.3.1 Studienprotokoll

Das CONSORT Flow Chart (Abb. 3.1) gibt einen Überblick über den Ablauf der Studie sowie über die Gruppeneinteilung.



**Abbildung 3.1:** CONSORT Flow Chart, Studiendesign, -verlauf, Ausschlusskriterien, Gruppeneinteilung, Analyse und Follow-up.

Im Folgenden soll das Flussdiagramm näher erläutert und durch weitere relevante, in der Abbildung nicht enthaltene Informationen zum Ablauf der Studie ergänzt werden.

Die Patientinnen, sowohl mit spontanen Geburtswehen als auch Schwangere, die zuvor Medikamente zur Geburtseinleitung erhalten hatten, wurden ab einer Muttermundweite von drei bis vier Zentimetern in den Kreißaal aufgenommen. Die Pro-

bandinnen durften klare Flüssigkeiten trinken oder erhielten bei Bedarf einen kristalloiden Flüssigkeitsersatz, jedoch keine kolloidalen Infusionen. Eine rückenmarksnahe Anästhesie in Form einer Periduralanästhesie wurde bei Indikationsstellung durch den behandelnden Arzt und auf Wunsch der Patientin, gemäß den Richtlinien der Standard Operating Procedure (SOP), durch die Klinik für Anästhesie durchgeführt.

Basischarakteristika wie das maternale Alter, die Gravidität und Parität, der Body Mass Index (BMI), das Vorliegen eines Gestationsdiabetes sowie die Existenz eines Hypertonus bzw. Präeklampsie wurden erfasst. Ebenfalls protokolliert wurde, ob und wie eine medikamentöse Geburtseinleitung stattgefunden hatte, die Dauer der Geburt (Eröffnungs- und Austreibungsphase), Geburtswegsverletzungen und Basischarakteristika des Kindes während und nach der Geburt. Bei den Geburtswegsverletzungen wurden theoriegeleitet Dammrisse 3. und 4. Grades, Episiotomien und hohe Scheidenrisse als schwere Geburtsverletzungen und damit als Risikofaktoren für einen höheren Blutverlust definiert.

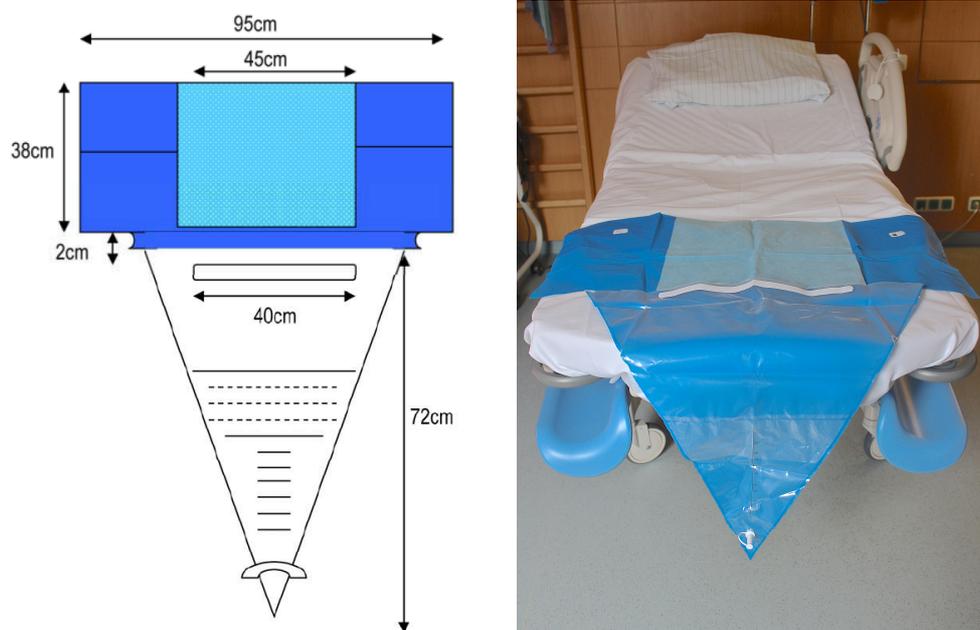
### **3.3.2 Bestimmung ausgewählter Laborparameter**

Bei der Aufnahme zur Geburt oder Einleitung wurde den Patientinnen im Rahmen der üblichen Blutentnahme aus der antekubitalen Vene eine zusätzliche venöse Blutprobe zur Bestimmung der benötigten Laborparameter entnommen (BD Vacutainer plus Citrat, Becton Dickinson GmbH, Franklin Lakes, NJ, USA). Bei einer Differenz von mehr als drei Tagen zwischen der präpartalen Blutuntersuchung und der Entbindung wurden die betroffenen Patientinnen um eine weitere Blutentnahme gebeten oder von der Analyse ausgeschlossen. Die Abnahme der postpartalen Blutprobe fand üblicherweise am ersten Tag nach der Geburt zusammen mit der obligatorischen Hämoglobinwertbestimmung statt.

Zusätzlich zu der Bestimmung des Hämoglobin (Hb) und des Hämatokrit (Hkt) wurden die Routine-Gerinnungsparameter aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit (TPZ) und die Thrombozyten bestimmt. Fibrinogen wurde mithilfe der STA Fibrinogenreagenz (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) nach der Methode nach Clauss bestimmt. Die Aktivität von FXIII wurde mit einem Latex-Trübungstest gemessen. Bei Vorhandensein von Antikörpern kommt es zu Agglutination der Latexpartikel und einer Zunahme der optischen Dichte.

#### 3.3.3 Quantifizierung des postpartalen Blutverlustes

Der Blutverlust wurde gemessen, um oben erläuterte Ungenauigkeiten durch subjektive Einschätzung bei der sonst üblichen Schätzmethode zu umgehen. Zu diesem Zweck verwendeten wir einen kalibrierten Blutauffangbeutel (Brenner Medical, München, Deutschland, siehe Abb. 3.2), der von der betreuenden Hebamme nach der Geburt des Kindes, jedoch noch vor der Geburt der Plazenta unter dem Gesäß der auf dem Rücken liegenden Patientin platziert wurde. Durch die beschichtete Oberfläche war ein Eindringen des Blutes in das an dem Beutel befestigte Tuch nicht möglich, stattdessen konnte es ungehindert in den Blutauffangbeutel fließen. Dieser wurde nach Versiegeln der Blutung respektive nach chirurgischer Versorgung von eventuellen Geburtswegsverletzungen vor Verlegung in den Postpartalraum des Kreißsaals entfernt. Der abgemessene Wert wurde auf einem, in der Akte der Patientin liegenden, Studienbogen protokolliert.



**Abbildung 3.2:** Schema (links, mit freundlicher Genehmigung der Brenner Medical GmbH) und Foto (rechts) des für die Studie verwendeten Blutauffangbeutels (Brenner Medical GmbH).

#### 3.3.4 Sekundäre Ausschlusskriterien

Patientinnen bei denen Fibrinogen- oder FXIII-Plasmawerte fehlten, konnten in der Analyse nicht berücksichtigt werden, da das Vorliegen beider Faktoren eine notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellungen darstellt.

Gleiches gilt für Patientinnen, bei denen der peripartale Blutverlust nicht bestimmt werden konnte, beispielsweise weil der Blutauffangbeutel nicht rechtzeitig benutzt wurde, die gemessene Blutmenge im Beutel durch spät austretendes Fruchtwasser ver-

dünnt wurde oder eine Messung aufgrund eines kritischen kindlichen bzw. mütterlichen Gesundheitszustandes nicht möglich war. Auch sie wurden sekundär aus der Studie ausgeschlossen.

Bei 16 Patientinnen kam es zu einer Nachblutung. Diese trat meist im Postpartalraum des Kreißsaals seltener hingegen nach Verlegung der Patientin auf eine Wochenbettstation auf. Diese Blutung, sofern sie nicht später als 24 Stunden nach der Geburt auftrat und damit laut WHO-Definition in das Zeitfenster einer frühen PPH fällt, konnte meist nicht mittels Blutauffangbeutel gemessen werden. Da ein geschätzter Blutverlust der Nachblutung das besondere Verdienst dieser Studie, nämlich die *genaue* Bestimmung des Blutverlustes, erheblich schmälern würde, und weil der gemessene Wert der Blutung bei diesen Frauen nicht den tatsächlichen Blutverlustes widerspiegelt, wurden auch diese Patientinnen in der Analyse nicht berücksichtigt.

Auch Patientinnen die nach Einschluss in die Studie aufgrund einer kindlichen oder mütterlichen Indikation eine sekundäre Sectio caesarea erhielten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Bei einer Schnittentbindung ist der Blutverlust erwiesenermaßen höher als bei einer vaginalen Entbindung (Misme et al., 2015). Zusätzlich ergibt sich die Problematik einer ungenauen Quantifizierung des Blutverlustes durch intraoperative Mischung des Blutes mit Fruchtwasser und Wundflüssigkeit.

Studien zeigen, dass Fibrinogen – neben anderen Gerinnungsfaktoren – bis etwa zur 37. SSW ansteigt (Francalanci et al., 1995; Choi und Pai, 2002; Hellgren, 2003; Bremme, 2003; Abbassi-Ghanavati et al., 2009; Szecsi et al., 2010). Für FXIII gibt es, wie oben erläutert, widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur; es ist jedoch eher ein moderates Absinken der FXIII-Plasmawerte anzunehmen (Holmes and Wallace, 2005; Karlsson et al., 2014; Sharief et al., 2014). Um einem Bias vorzubeugen und weil bisher nicht geklärt ist, ob ein geringes Schwangerschaftsalter selbst ein Risikofaktor für eine PPH darstellt, sind in dieser Studie nur Patientinnen mit einem Gestationsalter von  $\geq 37+0$  SSW zum Zeitpunkt der Blutentnahme berücksichtigt.

In zwei Fällen wurden Patientinnen zur Geburtseinleitung in die Klinik aufgenommen aufgrund von Kapazitätsengpässen im Kreißsaal oder der Neonatologie jedoch zur Geburt in eine andere Klinik verlegt. Auch diese Patientinnen finden in der Analyse keine Berücksichtigung.

### 3.3.5 Gruppenzuordnung

Der peripartale Blutverlust wurde gemessen, um den prädiktiven Wert der bestimmten Gerinnungsparameter zu evaluieren. In Bezug auf diese gemessenen Werte und die aktuelle WHO-Definition einer PPH erfolgte die Einteilung in folgende Gruppen:

- Gruppe 1 „non-PPH“: keine PPH (gemessener BV <500 ml)
- Gruppe 2 „PPH“: vorhandene PPH (gemessener BV  $\geq$ 500 ml)

Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung anhand des gemessenen Blutverlustes in eine mittelschwere PPH bei Blutungen zwischen 500 und 1000 ml und in eine schwere PPH bei Blutverlusten über 1000 ml. Letztere sind von großer klinischer Relevanz, da sie noch immer für einen hohen Anteil nicht nur an der Morbidität sondern auch an der Mortalität von Müttern direkt postpartal verantwortlich sind.

Aus diesem Grund wurde die Auswertung um eine Subgruppenanalyse zwischen Patientinnen mit einer schweren PPH (BV  $\geq$ 1000 ml) und Patientinnen mit einer nicht-schweren PPH (BV <1000 ml) ergänzt.

- Subgruppe 1 „Non-severe-PPH“: nicht schwere PPH (gemessener BV <1000 ml)
- Subgruppe 2 „Severe-PPH“: schwere PPH (gemessener BV  $\geq$ 1000 ml)

## 3.4 Datenverarbeitung

### 3.4.1 Verwendete Software

Folgende Software ist für die vorliegende Arbeit verwendet worden:

- *Datenerfassung* | Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)
- *Statistische Analyse und Abbildungen* | R: A Language and Environment for Statistical Computing 3.1.2 (R Development Core Team, General Public License)
- *Textverarbeitung, Tabellen und Abbildungen* | Microsoft Word 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA); LaTeX 2<sub>ε</sub> (LaTeX Project Team, LaTeX Project Public License)

### 3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse umfasst zwei Teilbereiche: Die Analyse (1) der demographischen und klinischen Patientendaten in den über den Blutverlust definierten Gruppen und (2) die multiple logistische Regressionsanalyse zur Bestimmung des Einflusses von Fibrinogen und FXIII auf das Risiko einer (schweren) PPH unter gleichzeitiger Kontrolle ausgewählter Risikofaktoren.

Bei der Auswertung der demographischen und klinischen Patientendaten erfolgte für alle kontinuierlichen Variablen pro Gruppe eine Testung auf Vorliegen einer Normalverteilung durch Anwendung des Kolmogorow-Smirnow-Tests bzw. des Shapiro-Wilk-Tests bei einer Gruppengröße von  $n < 50$  (Shapiro und Wilk, 1965). Der Levene-Test wurde zur Überprüfung von Varianzhomogenität zwischen den jeweils zu vergleichenden Gruppen durchgeführt. Der t-Test als parametrisches Testverfahren ist robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme bei gleichzeitigem Vorliegen von Varianzhomogenität (Eid, Gollwitzer & Schmitt, 2011). Daher wurde nur dann auf einen nicht-parametrischen Test zurückgegriffen, wenn Varianzheterogenität vorlag. Für den Fall, dass bei einem Parameter die Varianzhomogenität bei einem Gruppenvergleich verletzt war, wurde aus Konsistenzgründen für alle weiteren Gruppenvergleiche desselben Parameters ebenfalls ein nicht-parametrischer Test gerechnet. Aus der gleichen Überlegung heraus entschieden wir uns bei den inhaltlich zusammenhängenden Variablen Gravität und Parität für das gleiche (nicht-parametrische) Testverfahren. Häufigkeitsvergleiche kategorialer Variablen erfolgten mittels Chi-Quadrat-Test.

Als Signifikanzniveau wurde Alpha gleich .05 festgelegt. Die statistischen Berechnungen wurden mit R, Version 3.1.2 (The R Foundation for Statistical Computing) durchgeführt.

#### 3.5.1 Demographische und klinische Daten

Die demographischen und klinischen Patientendaten sind statistisch analysiert worden, um mögliche Unterschiede zwischen den oben definierten Gruppen zu identifizieren. Bei konkreter Hypothese hinsichtlich der kontinuierlichen Variablen wurde sowohl bei parametrischen (t-Test) als auch bei nicht parametrischen Testverfahren (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben oder Wilcoxon-Rang-Tests für verbundene Stichproben) gerichtet getestet, lag keine eindeutige Hypothese vor, erfolgte eine ungerichtete Testung. Gleiches gilt für Häufigkeitsverteilungen kategorialer Variablen und ihrer Testung mittels Exaktem Fisher-Test. Bei Anwendung eines parametrischen Testverfahrens sind alle Mittelwerte (MW) der demographischen und

klinischen Daten mit der Standardabweichung ( $\pm$ SD) dargestellt. Bei Anwendung eines nicht-parametrischen Tests wurde der Median mit dem Interquartilsabstand (IQR, 25.-75. Perzentile) angegeben. Nicht-kontinuierliche Variablen sind durch Häufigkeiten (Prozent, %) beschrieben.

#### **3.5.2 Korrelations- und ROC-Analysen**

Korrelationen zwischen den präpartalen Blutsplasmaspiegeln von Fibrinogen und FXIII und dem postpartal gemessenen Blutverlust wurden mit Hilfe des Spearman-Rank-Koeffizienten bestimmt. Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analysen wurden durchgeführt, um das diagnostische Potential der Parameter zu evaluieren. Die Unterschiede der errechneten Area under the curve (AUC)-Werte wurden mit Hilfe des DeLong-Tests auf Signifikanz überprüft (DeLong, DeLong und Clarke-Pearson, 1988).

#### **3.5.3 Cut-Off-Bestimmung**

In der Einleitung wurde die Notwendigkeit *eines* Cut-Off-Wertes jeweils für Fibrinogen und FXIII erläutert. Eine der gängigsten Methoden hierfür ist die Identifikation des Punktes mit der maximalen Summe aus Sensitivität und Spezifität (Kaivanto, 2008). Dieses Vorgehen kann durch *a priori* Festlegung einer bestimmten Mindest-Sensitivität bzw. -Spezifität modifiziert werden. In dieser Untersuchung erfolgte eine ergebnisoffene Herangehensweise ohne vorherige Einschränkung. Ergänzend zu der größten Summe aus Sensitivität und Spezifität wurde die euklidische Distanz bestimmt. Der mit dieser Methode errechnete Cut-Off-Wert zeichnet sich durch die geringste Distanz (gegenüber den anderen möglichen Werten) zu dem „perfekten“ Punkt (Sensitivität und Spezifität jeweils 1) aus.

Die Festlegung auf einen alleinigen Cut-Off-Wert folgt aus unterschiedlichen Überlegungen: Zum einen ermöglicht ein einzelner Cut-Off-Wert einen direkten Vergleich aller Patienten über dem Grenzwert mit allen Patienten darunter. Es kann somit (immer) eine Aussage über die Gesamtstichprobe getroffen werden und nicht nur über einzelne Subpopulationen. Ein weiterer ausschlaggebender Punkt war der Vorteil einer möglichst kleinen Anzahl an Kodiervariablen (siehe *Rule of ten*, Seite 29).

Die gefundenen Cut-Off-Werte für die präpartale Fibrinogen- und Faktor-XIII-Plasmakonzentration wurden für die weiteren Berechnungen im Rahmen der multiplen logischen Regressionsanalyse verwendet.

### 3.5.4 Multiple logistische Regression

Für die (schwere) PPH ist, wie in 1.1.3 ausführlich erläutert, eine Vielzahl von Risikofaktoren beschrieben worden. Durch die Anwendung einer multiplen logistischen Regressionsanalyse sollte festgestellt werden, wie groß der tatsächliche Einfluss der vor der Geburt bestimmten Gerinnungsparameter bzw. ihrer Interaktion auf die Vorhersage einer (schweren) PPH ist.

Die Ermittlung des unabhängigen („reinen“) Einflusses der Konzentration von Fibrinogen und FXIII auf die Wahrscheinlichkeit einer (schweren) postpartalen Blutung erfordert die (statistische) Kontrolle *aller* anderen Risikofaktoren und konfundierenden Variablen (im Rahmen eines multiplen logistischen Regressionsmodells).

Die von Concato (1995) und Peduzzi (1995, 1996) eingeführte *Rule of ten* erschwert die Realisierung dieses theoretischen Ideals. Sie besagt, dass bei einer logistischen Regression durchschnittlich zehnmal so viele Fälle wie Prädiktorvariablen vorliegen sollten. Danach dürften nicht einmal Fibrinogen und FXIII gemeinsam in ein Modell zur Vorhersage einer schweren PPH aufgenommen werden. Eine Verletzung der, inzwischen weit verbreiteten, Faustregel ist daher unvermeidlich. Ebenso unvermeidlich scheinen ungenaue Effektschätzungen als Konsequenz (Peduzzi, 1995; Peduzzi, 1996). Zwar wiesen Vittinghoff und McCulloch (2007) darauf hin, dass dieser Nachteil nicht unter allen Umständen entsteht, und plädierten für eine Senkung der geforderten Fallzahl (EPV = events per variable). Doch Courvoisier et al. (2011) zeigten, dass selbst bei Einhaltung der Vorschrift noch Probleme entstehen können. Die Autoren betonten außerdem den Einfluss der Korrelationsstruktur auf Stabilität und Genauigkeit der Schätzungen.

Dieser Zusammenhang der Prädiktorvariablen untereinander wird bei der von Hosmer and Lemeshow (1999, 2000) vorgestellten „zielgerichteten Auswahl“ (*purposeful selection*, PS) von Prädiktorvariablen in besonderer Weise berücksichtigt. Diese Selektionsstrategie zeichnet sich gegenüber traditionellen Algorithmen durch ihre Ausrichtung auf die Identifikation von Risikofaktoren aus. Die bewusste Abkehr vom herkömmlichen Ziel des sparsamsten Modells erlaubt die Aufnahme wichtiger konfundierender Variablen, die selber nicht stark mit dem Kriterium assoziiert sein müssen. In einer Reihe von Simulationen demonstrierten Bursac et al. (2008), dass diese Methode mit höherer Wahrscheinlichkeit das „wahre“ Modell identifiziert als die weit verbreiteten Alternativen der Vorwärts-, Rückwärts- und schrittweisen Selektion. Die *purposeful selection* stellt daher einen gangbaren Mittelweg zwischen theoretisch notwendiger Komplexität und empirisch geforderter Sparsamkeit dar.

Sie wurde in der vorliegenden Arbeit insofern leicht modifiziert, als Fibrinogen und FXIII *a priori* als Prädiktoren fixiert wurden. Nach Vervollständigung des Haupteffekt-Modells durch den Algorithmus (Bursac et al., 2008) wurde außerdem der Interaktionsterm (Fibrinogen\*FXIII) hinzugefügt. Um das Risiko zufälliger Effekte zu minimieren, wurde der Pool potentieller Prädiktoren vom gesamten Datensatz theoriegeleitet auf 27 Variablen (exklusiv Fibrinogen und FXIII) (siehe Tab. 3.1) reduziert. Dabei handelt es sich um Variablen, die in der Literatur als potentielle Risikofaktoren einer (schweren) PPH beschrieben worden sind oder in mit diesen Risikofaktoren interagieren.

**Tabelle 3.1:** Vorausgewählte Variablen für die multiple logistische Regressionsanalyse.

Kategorie	Prädiktor
1. Charakteristika der Patientin	
kontinuierlich	Alter bei Aufnahme BMI Größe Gewicht Parität
kategorisch (dichotom)	Ethnische Herkunft Blutgruppe 0 Myome Nikotinabusus
2. Aktuelle und frühere Schwangerschaften   Geburten	
kontinuierlich	Gestationsalter in Schwangerschaftstagen bei Geburt Geburtsgewicht
kategorisch (dichotom)	Präeklampsie   Hypertonie Z.n. Kürretage Z.n. Atonie Z.n. Sectio AIS Polyhydramnion GDM Geburtseinleitung SDT sub partu Vaginal-operativer Geburtsmodus Schwere Geburtsverletzung
3. Präpartale Laborparameter	
kontinuierlich	Hämoglobin Hämatokrit aPTT TPZ
kategorisch (dichotom)	Fibrinogen Faktor XIII Thrombozyten

Für die Regressionsanalyse wurden für kategorielle Prädiktorvariablen Dummy-Variablen angelegt; es wurde hierzu folgende Kodierung gewählt:

- + 0.5 Ausprägung liegt vor
- - 0.5 Ausprägung liegt nicht vor.

Die kontinuierlichen Variablen Fibrinogen, FXIII und Thrombozyten wurden dichotomisiert. Für Fibrinogen und FXIII erfolgte wie oben beschrieben eine Kategorisierung auf Grundlage der bestimmten Cut-Off-Werte. Analog zu der obigen Definition erhielten Variablen, deren Werte kleiner als der bestimmte Cut-Off-Wert waren, eine 0.5, waren sie größer als der Cut-Off-Wert bekamen sie den Wert -0.5. Die Thrombozytenanzahl wurde entsprechend dem gleichen Schema kategorisiert.

Alle kontinuierlichen Variablen wurden z-standardisiert, d.h. die Werte repräsentieren Abweichungen in Standardabweichungen vom Mittelwert (0). Dadurch sind die Odds Ratios aller Kovariaten einheitlich als (multiplikative) Veränderung der Odds einer (schweren) Blutung bei einer *praktisch bedeutsamen* Erhöhung des jeweiligen Prädiktors um eine Standardabweichung interpretierbar.

Zusätzlich zu dem oben erläuterten Algorithmus wurde auf Basis der gleichen logistischen Regressionsanalyse mit den jeweils ausgewählten Variablen das relative Risiko über die *conditional standardisation* (Localio, Marcolis & Berlin, 2007) berechnet. Die Standardfehler zur Berechnung der Konfidenzintervalle wurden mit der Delta-Methode bestimmt (Oehlert, 1992). Das angegebene relative Risiko ist definiert als die Änderung des Risikos für die jeweilige abhängige Variable, wenn diese um 1 erhöht wird und alle anderen Prädiktoren 0 sind. Die Interaktion gibt an, wie sich das relative Risiko der einen Variablen des Interaktionsterms (multiplikativ) ändert, wenn sich die andere Variable um 1 erhöht.

Die Differenz der errechneten Risiken zwischen Nicht-Risikogruppe und Risikogruppe beschreibt das zusätzliche Risiko, also das *attributable risk*, eine (schwere) PPH zu bekommen.



# Kapitel 4

## Ergebnisse

### 4.1 Demographische und klinische Daten

Dem Flussdiagramm (siehe Abb. 3.1, Seite 22) ist zu entnehmen, dass wir von den 1083 in die Studie eingeschlossenen Probandinnen 548 Patientinnen auswerten konnten. Die Gründe hierfür liegen im Studienablauf und den sekundären Ausschlusskriterien und sind im Methodenteil ausführlich erläutert worden.

Bei 470 (85.8%) Frauen lag keine PPH vor, 78 (14.2%) Patientinnen hatten einen Blutverlust von 500 ml oder mehr. Ein Blutverlust von über oder gleich 1000 ml trat bei 18 (3.3%) der Patientinnen auf, dementsprechend war bei 530 (97.1%) Frauen die Blutungsmenge geringer als 1000 ml. Betrachtet man die Basischarakteristika der Patientinnen bei Aufteilung nach PPH und Nicht-PPH (Tabelle 4.1, Seite 34) und bei Unterteilung in schwere und Nicht-schwere PPH (Tabelle 4.2, Seite 35) zeigen sich folgende Unterschiede: Bei PPH verglichen mit Nicht-PPH gab es einen statistisch signifikanten Unterschied bei (1) Gravität und Parität, (2) Geburtsmodus, in diesem Fall Vorliegen einer vaginal-operativen Geburt, (3) Geburtsgewicht des Kindes, (4) vorangegangener Geburtseinleitung, (5) Geburtsdauer von mehr als 12 Stunden sowie (6) bei Vorhandensein einer Geburtsverletzung. Untersucht man die demographischen und klinischen Charakteristika von Patientinnen mit einer schweren postpartalen Blutung und die von Frauen mit einer Blutungsmenge von weniger als 1000 ml, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den erhobenen Parametern.

Für eine postpartale Blutung sind noch weitere Risikofaktoren als die in der Tabelle beschriebenen Faktoren bekannt, ein Beispiel ist das Vorliegen einer Hypertonie oder Präeklampsie. In unsere Studie konnten aufgrund einer zeitgleich stattfindenden Untersuchung zum Thema der Präeklampsie nur acht Patientinnen mit diesem Risikofaktor rekrutiert werden, die nicht in die andere Studie eingeschlossen waren. Eine statistische Aussage über die Relevanz dieses Risikofaktors für eine (schwere) PPH lässt sich bei dieser geringen Stichprobengröße nicht treffen.

**Tabelle 4.1:** Basischarakteristika der Patientinnen unterteilt in Gruppen nach Nichtvorliegen und Vorliegen einer PPH.

	Blutverlust in Gruppen				p-Wert		
	total	n	BV <500 ml	n		BV ≥500 ml	n
Alter (Jahre)	29.4 ±6.0	548	29.6 ±6.1	470	28.4 ±5.3	78	.091 <sup>1a</sup>
Gravidität (n)	2 (1;3)	548	2 (1;3)	470	2 (1;2)	78	.002 <sup>2**</sup> ; <sup>2</sup>
Parität (n)	1.5 (1;2)	548	2 (1;2)	470	1 (1;2)	78	<.001 <sup>2***</sup> ; <sup>2</sup>
BMI	27.9 (25.8;30.9)	510	27.9 (25.7;31.1)	440	27.9 (26.1;30.3)	70	.849 <sup>2</sup>
GDM (n)	31 (5.8%)	531	23 (5.1%)	454	8 (10.4%)	77	.064 <sup>3a</sup>
Gestationsalter (Tage)	278 ±7.9	548	278 ±7.9	470	279 ±7.8	78	.291 <sup>1a</sup>
Geburtseinleitung (n)	195 (35.6%)	547	160 (34.1%)	469	35 (44.9%)	78	.045 <sup>3*</sup> ; <sup>3b</sup>
Geburtsdauer > 12 h (n)	94 (18.3%)	514	75 (16.9%)	442	19 (26.4%)	72	.044 <sup>3*</sup> ; <sup>3b</sup>
Geburtsmodus (vaginal-operativ) (n)	90 (16.4%)	548	67 (14.3%)	470	23 (29.5%)	78	.001 <sup>3**</sup> ; <sup>3b</sup>
Geburtsverletzung (n)	396 (72.3%)	548	324 (68.9%)	470	72 (92.3%)	78	<.001 <sup>3***</sup> ; <sup>3b</sup>
Schwere Geburtsverletzung <sup>4</sup> (n)	248 (45.3%)	548	197 (41.9%)	470	51 (65.4%)	78	<.001 <sup>3***</sup> ; <sup>3b</sup>
Geburtsgewicht (g)	3439 ±444	548	3417 ±448	470	3571 ±395	78	.002 <sup>3**</sup> ; <sup>1b</sup>

Mittelwert ± SD | Median (IQR) | n (%) Patienten

<sup>1</sup> p-Wert berechnet mittels Student's t-Test (<sup>a</sup> zweiseitig | <sup>b</sup> einseitig)<sup>2</sup> p-Wert berechnet mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (zweiseitig)<sup>3</sup> p-Wert berechnet mittels Exaktem Fisher-Test (<sup>a</sup> zweiseitig | <sup>b</sup> einseitig)<sup>4</sup> Dammsrisse 3. und 4. Grades, Episiotomie, Scheidenriss

Signifikanzniveau \* &lt;.05 | \*\* &lt;.01 | \*\*\* &lt;.001

**Tabelle 4.2:** Basischarakteristika der Patientinnen unterteilt in Gruppen nach nicht-schwerer und schwerer PPH.

	total	Blutverlust in Gruppen				p-Wert	
		n	BV <1000 ml	n	BV ≥1000 ml		n
Alter (Jahre)	29.4 ±6.0	548	29.5 ±6.0	530	27.2 ±5.3	18	.103 <sup>1a</sup>
Gravidität (n)	2 (1;3)	548	2 (1;3)	530	2 (1;2.75)	18	.547 <sup>2</sup>
Parität (n)	1.5 (1;2)	548	2 (1;2)	530	1 (1;2)	18	.635 <sup>2</sup>
BMI	27.9 (25.8;30.9)	510	27.9 (25.8;31.0)	494	27.8 (25.2;29.4)	16	.274 <sup>2</sup>
GDM (n)	31 (5.8%)	531	30 (6.0%)	513	1 (5.6%)	18	1 <sup>3a</sup>
Gestationsalter (Tage)	278 ±7.9	548	278 ±7.8	530	278 ±8.6	18	.957 <sup>1a</sup>
Geburtsinleitung (n)	195 (35.6%)	547	185 (35.2%)	529	10 (55.6%)	18	.064 <sup>3b</sup>
Geburtsdauer > 12 h (n)	94 (18.3%)	514	90 (18.0%)	498	4 (25%)	16	.333 <sup>3b</sup>
Geburtsmodus (vaginal-operativ) (n)	90 (16.4%)	548	85 (16.0%)	530	5 (27.8%)	18	.157 <sup>3b</sup>
Geburtsverletzung (n)	396 (72.3%)	548	381 (71.9%)	530	15 (83.3%)	18	.217 <sup>3b</sup>
Schwere Geburtsverletzung <sup>4</sup> (n)	248 (45.3%)	548	238 (44.9%)	530	10 (55.6%)	18	.256 <sup>3b</sup>
Geburtsgewicht (g)	3439 ±444	548	3436 ±447	530	3526 ±336	18	.149 <sup>1b</sup>

Mittelwert ± SD | Median (IQR) | n (%) Patienten

<sup>1</sup> p-Wert berechnet mittels Student's t-Test (<sup>a</sup> zweiseitig | <sup>b</sup> einseitig)<sup>2</sup> p-Wert berechnet mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (zweiseitig)<sup>3</sup> p-Wert berechnet mittels Exaktem Fisher-Test (<sup>a</sup> zweiseitig | <sup>b</sup> einseitig)<sup>4</sup> Dammrisse 3. und 4. Grades, Episiotomie, Scheidenriss

Signifikanzniveau \* &lt;.05 | \*\* &lt;.01 | \*\*\* &lt;.001

## 4.2 Ergebnisse der laborchemischen Bestimmung

### 4.2.1 PPH

Die Ergebnisse der präpartalen und postpartalen Blutentnahme der Probandinnen für die Einteilung nach einer PPH zeigen die Tabellen 4.3 und 4.4.

**Tabelle 4.3:** Laborwerte präpartal, PPH.

	total	n	Blutverlust in Gruppen				p-Wert
			BV <500 ml	n	BV ≥500 ml	n	
Fibrinogen (g/l)	4.59 ±.73	548	4.59 ±.71	470	4.61 ±.88	78	.871 <sup>1a</sup>
Faktor XIII (%)	85.44 ±14.97	548	86.45 ±14.65	470	79.33 ±15.50	78	<.001 <sup>***,1b</sup>
Hb (g/dl)	12.0 ±1.1	546	12.0 ±1.1	468	12.0 ±1.0	78	.855 <sup>1a</sup>
aPTT (s)	30.5 ±2.6	547	30.5 ±2.7	469	30.6 ±2.4	78	.176 <sup>1b</sup>
TPZ (s)	108.0 (100.0;115.0)	547	108.0 (100.0;115.0)	469	108.0 (100.0;115.8)	78	.693 <sup>2a</sup>
Thrombozyten (/nl)	215 (178;254)	546	217 (179;256)	468	206 (172;244)	78	.067 <sup>2b</sup>

Mittelwert ± SD | Median (IQR) | n (%) Patienten

<sup>1</sup> p-Wert berechnet mittels Student's t-Test (<sup>a</sup> zweiseitig | <sup>b</sup> einseitig)

<sup>2</sup> p-Wert berechnet mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (<sup>a</sup> zweiseitig | <sup>b</sup> einseitig)

Signifikanzniveau \* <.05 | \*\* <.01 | \*\*\* <.001

**Tabelle 4.4:** Laborwerte postpartal, PPH.

	total	n	Blutverlust in Gruppen				p-Wert
			BV <500 ml	n	BV ≥500 ml	n	
Fibrinogen (g/l)	4.53 ±.76	487	4.57 ±.75	415	4.33 ±.81	72	.011 <sup>*,1b</sup>
Faktor XIII (%)	77.77 ±16.16	484	79.81 ±15.61	411	66.27 ±14.39	73	<.001 <sup>***,1b</sup>
Hb (g/dl)	10.9 ±1.3	516	11.1 ±1.3	438	9.8 ±1.3	78	<.001 <sup>***,1a</sup>
aPTT (s)	31.4 ±2.6	492	31.4 ±2.6	419	31.7 ±2.7	73	.180 <sup>1b</sup>
TPZ (s)	106.0 (98.0;114.0)	493	106.0 (98.75;114.0)	420	103.0 (97.0;110.0)	73	.059 <sup>2b</sup>
Thrombozyten (/nl)	205 (174;243)	501	208 (176;244)	426	187 (164;233)	75	.007 <sup>***,2b</sup>

Mittelwert ± SD | Median (IQR) | n (%) Patienten

<sup>1</sup> p-Wert berechnet mittels Student's t-Test (<sup>a</sup> zweiseitig | <sup>b</sup> einseitig)

<sup>2</sup> p-Wert berechnet mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (<sup>a</sup> zweiseitig | <sup>b</sup> einseitig)

Signifikanzniveau \* <.05 | \*\* <.01 | \*\*\* <.001

Den Tabellen 4.3 und 4.4 ist zu entnehmen, dass die präpartale Aktivität von FXIII im Blut der Patientinnen mit einem Blutverlust 500 ml oder mehr signifikant niedriger war als bei den Probandinnen mit einem niedrigeren Blutverlust ( $p < .001$ ). Bei den weiteren untersuchten Laborparametern gab es zwischen den beiden Gruppen keine statistischen Unterschiede. Bei der statistischen Analyse der Blutuntersuchung am Tag nach der Geburt waren in der Gruppe der Frauen mit einer PPH die Werte für (1) Fibrinogen ( $p = .011$ ), (2) FXIII ( $p < .001$ ), (3) Hämoglobin ( $p < .001$ ) und auch für die (4) Thrombozyten ( $p = .007$ ) signifikant kleiner als bei Frauen ohne PPH.

### 4.2.2 Schwere PPH

Die Ergebnisse für eine Gruppeneinteilung nach schwerer PPH und nicht schwerer PPH sind in den Tabellen 4.5 und 4.6 dargestellt.

**Tabelle 4.5:** Laborwerte präpartal, schwere PPH.

	total	n	Blutverlust in Gruppen				p-Wert
			BV <1000 ml	n	BV ≥1000 ml	n	
Fibrinogen (g/l)	4.59 ±.73	548	4.60 ±.73	530	4.24 ±.79	18	.035 <sup>*,1b</sup>
Faktor XIII (%)	85.44 ±14.97	548	85.6 ±14.88	530	80.61 ±17.06	18	.118 <sup>1b</sup>
Hb (g/dl)	12.0 ±1.1	546	11.9 ±1.1	528	12.2 ±1.0	18	.334 <sup>1a</sup>
aPTT (s)	30.5 ±2.6	547	30.5 ±2.6	529	31.1 ±2.3	18	.161 <sup>1b</sup>
TPZ (s)	108.0 (100.0;115.0)	547	108.0 (100.0;115.0)	529	108.0 (99.75;119.0)	18	.621 <sup>2a</sup>
Thrombozyten (/nl)	215 (178;254)	546	217 (179;255)	528	178.5 (172;204)	18	.005 <sup>**,2b</sup>

Mittelwert ± SD | Median (IQR) | n (%) Patienten

<sup>1</sup> p-Wert berechnet mittels Student's t-Test (<sup>a</sup> zweiseitig | <sup>b</sup> einseitig)

<sup>2</sup> p-Wert berechnet mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (<sup>a</sup> zweiseitig | <sup>b</sup> einseitig)

Signifikanzniveau \* <.05 | \*\* <.01 | \*\*\* <.001

**Tabelle 4.6:** Laborwerte postpartal, schwere PPH.

	total	n	Blutverlust in Gruppen				p-Wert
			BV <1000 ml	n	BV ≥1000 ml	n	
Fibrinogen (g/l)	4.53 ±.76	487	4.54 ±.75	469	4.28 ±.92	18	.123 <sup>1b</sup>
Faktor XIII (%)	77.77 ±16.16	484	78.32 ±16.06	466	63.56 ±11.96	18	<.001 <sup>***,1b</sup>
Hb (g/dl)	10.9 ±1.3	516	11.0 ±1.3	498	9.4 ±1.2	18	<.001 <sup>***,1b</sup>
aPTT (s)	31.4 ±2.6	492	31.4 ±2.5	474	32.5 ±3.3	18	.087 <sup>1b</sup>
TPZ (s)	106.0 (98.0;114.0)	493	106.0 (98.0;114.0)	475	107.0 (97.0;113.5)	18	.895 <sup>2a</sup>
Thrombozyten (/nl)	205 (174;243)	501	206 (175;243)	483	178 (151;193)	18	.009 <sup>**,2b</sup>

Mittelwert ± SD | Median (IQR) | n (%) Patienten

<sup>1</sup> p-Wert berechnet mittels Student's t-Test (<sup>a</sup> zweiseitig | <sup>b</sup> einseitig)

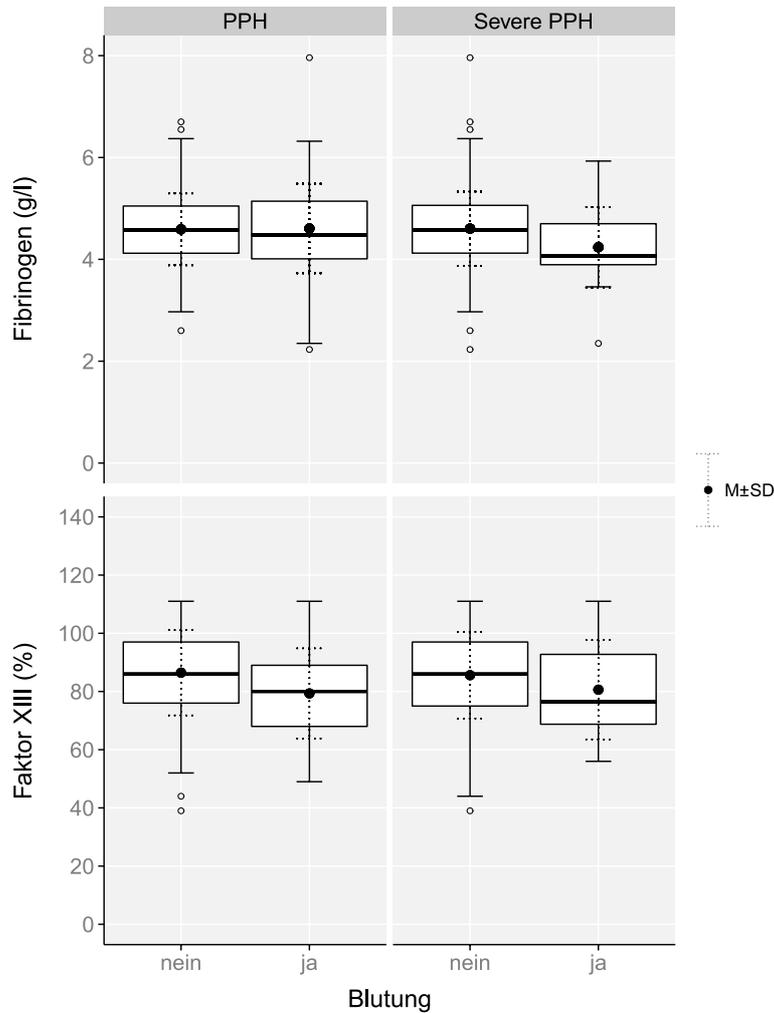
<sup>2</sup> p-Wert berechnet mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (<sup>a</sup> zweiseitig | <sup>b</sup> einseitig)

Signifikanzniveau \* <.05 | \*\* <.01 | \*\*\* <.001

Im Gegensatz zu den Laborergebnissen bei einer Einteilung nach PPH und Nicht-PPH gab es bei den präpartalen Laborparametern zwischen den Gruppen Severe und Non-Severe PPH für Fibrinogen ( $p=.035$ ) einen signifikanten Unterschied, für FXIII jedoch nicht ( $p=.118$ ). Betrachtet man die anderen erhobenen Laborparameter, zeigt sich zusätzlich bei den Thrombozyten ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich ( $p=.005$ ). Postpartal sind die Ergebnisse ähnlich denen des Vergleichs zwischen PPH und Non-PPH, sowohl (1) die FXIII-Konzentration ( $p<.001$ ), (2) der Hämoglobinwert ( $p<.001$ ) und (3) die Konzentration der Thrombozyten ( $p=.009$ ) unterscheiden sich in den beiden Gruppen statistisch signifikant. Für Fibrinogen konnte dies nicht gezeigt werden ( $p=.123$ ).

### 4.3 Zusammenhänge zwischen präpartaler Fibrinogen- und FXIII-Konzentration und Blutverlust

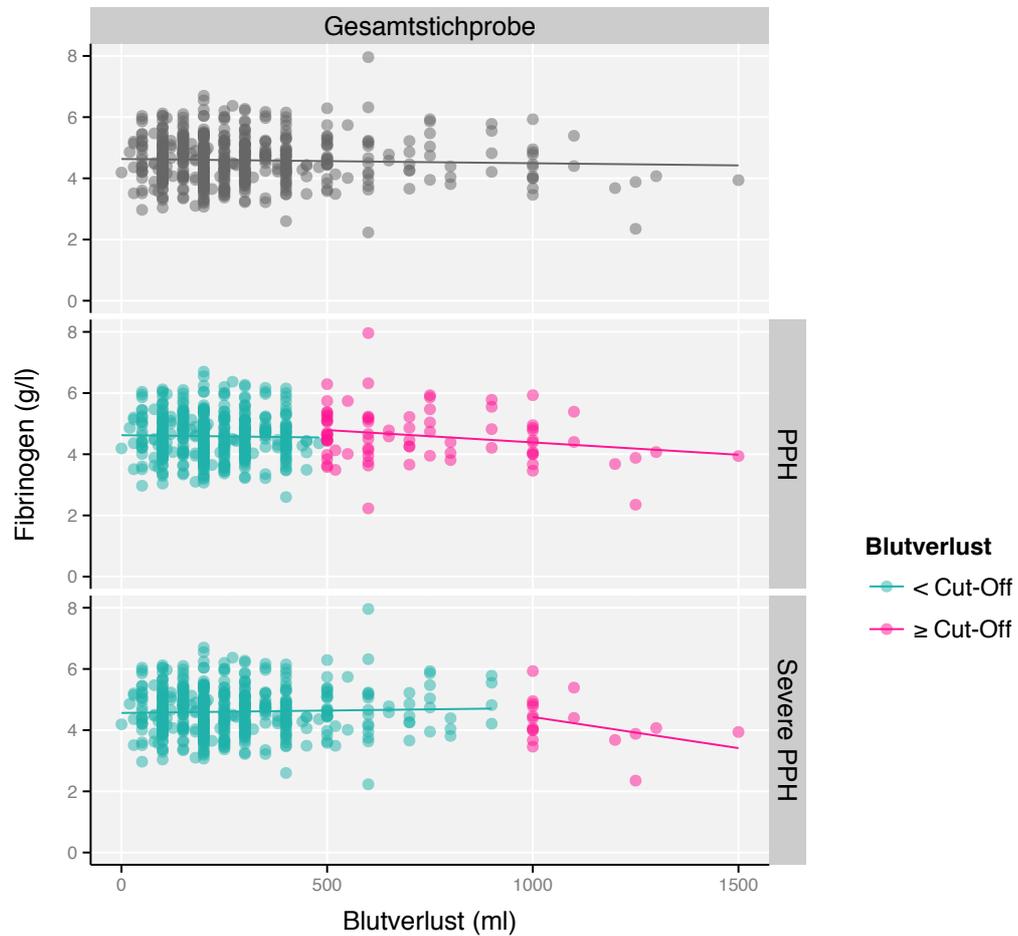
#### 4.3.1 Grafische Darstellung der Verteilung von Fibrinogen und FXIII



**Abbildung 4.1:** Präpartale Fibrinogenplasmawerte (oben) bzw. FXIII-Plasmakonzentrationen (unten) jeweils bei Nichtvorliegen bzw. Vorliegen einer PPH sowie einer schweren PPH. Ausreißer sind als Kreise dargestellt.

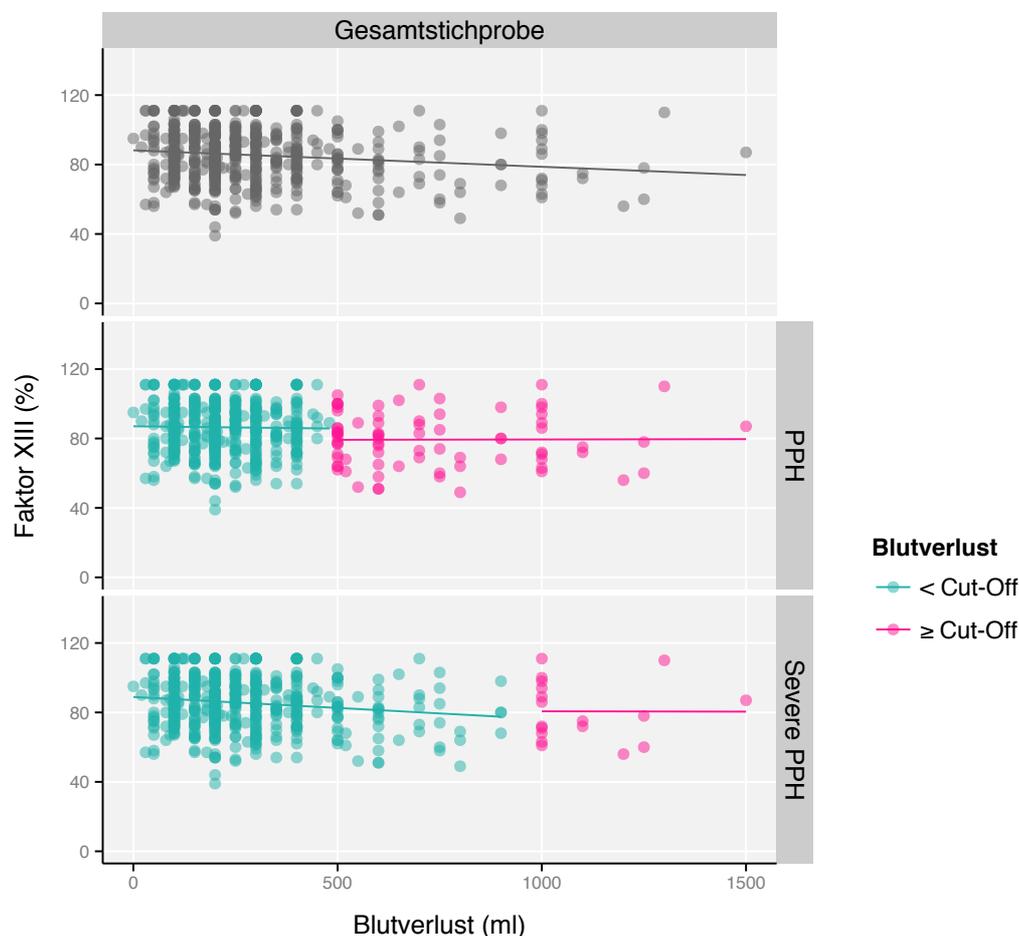
Die Boxplot-Darstellungen der präpartalen Fibrinogen und FXIII-Level im Blutplasma der Patientinnen zeigen bei Vorliegen einer PPH bzw. schweren PPH niedrigere Mittelwerte und Mediane der beiden Gerinnungsfaktoren im Vergleich zu der jeweils anderen Gruppe. Einen signifikanten Unterschied gab es für die Aktivität von FXIII bei einer Unterscheidung nach PPH und Nicht-PPH (siehe Tab. 4.3, Seite 36) und gerichtet für die Fibrinogenkonzentration bei schwerer PPH bzw. nicht-schwer PPH (siehe Tab. 4.5, Seite 37).

## 4.3.2 Korrelationen



**Abbildung 4.2:** Korrelation zwischen den präpartal gemessenen Fibrinogenplasmawerten und dem postpartal gemessenen Blutverlust mit entsprechenden Regressionsgeraden und Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman für die Gesamtstichprobe (oben,  $r_s = -.02$ ,  $p = .607$ ), bei Unterteilung nach PPH (Mitte, für  $\geq$ Cut-Off:  $r_s = .07$ ,  $p = .253$ ) und nach einer schweren PPH (unten, für  $\geq$ Cut-Off:  $r_s = .24$ ,  $p = .406$ ).

### 4.3 Zusammenhänge zwischen präpartaler Fibrinogen- und FXIII-Konzentration und Blutverlust



**Abbildung 4.3:** Korrelation zwischen der präpartal bestimmten FXIII-Plasmakonzentration und dem postpartal gemessenen Blutverlust mit entsprechenden Regressionsgeraden und Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman für die Gesamtstichprobe (oben,  $r_s = -.11$ ,  $p = .010^*$ ), bei Unterteilung nach PPH (Mitte, für  $\geq$ Cut-Off:  $r_s = -.04$ ,  $p = .501$ ) und nach einer schweren PPH (unten, für  $\geq$ Cut-Off:  $r_s = .15$ ,  $p = .615$ ).

Die Korrelation der präpartalen Konzentrationen von Fibrinogen und FXIII mit dem gemessenen Blutverlust ist in obigen Streudiagrammen für die Gesamtstichprobe, die PPH und schwere PPH abgebildet (Abb. 4.2 und Abb. 4.3).

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Fibrinogen und dem gemessenen Blutverlust. Für FXIII konnte in der Gesamtstichprobe ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden, nach Cohen (1988) ist die Effektstärke bei einem  $r_s$  von  $-.11$  als gering zu beurteilen.

## 4.4 ROC-Analysen und Cut-Off-Bestimmung

### 4.4.1 PPH

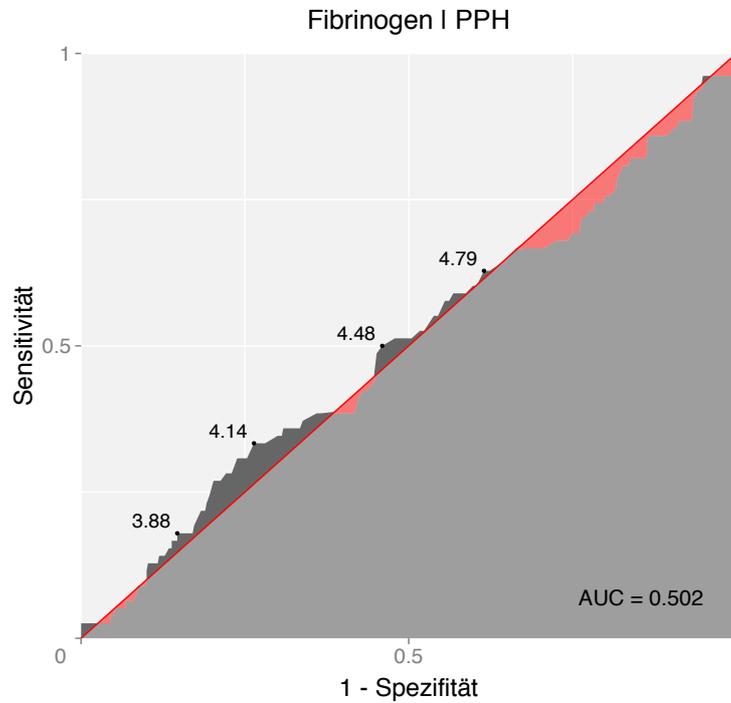


Abbildung 4.4: ROC-Kurve für Fibrinogen präpartal bei Vergleich zwischen Vorliegen und Nichtvorliegen einer PPH.

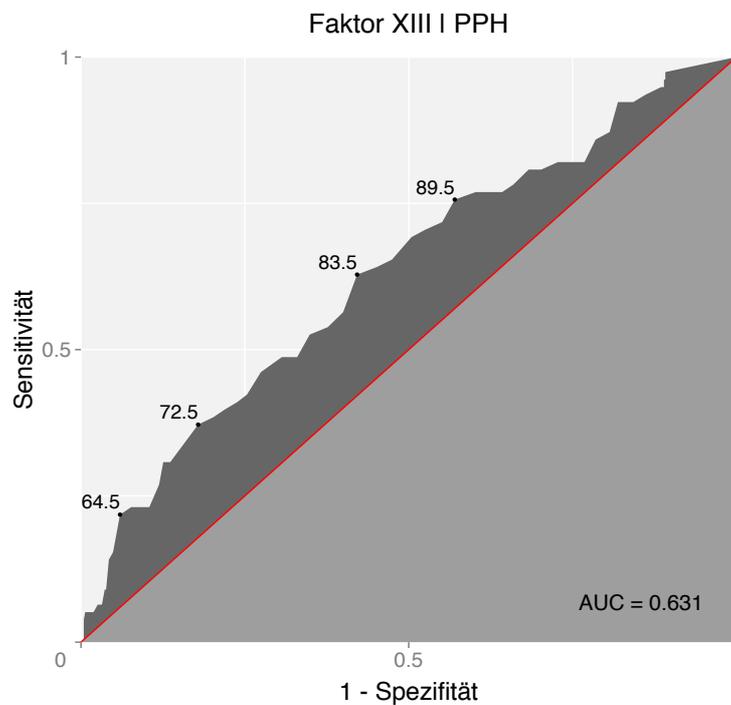


Abbildung 4.5: ROC-Kurve für FXIII präpartal bei Vergleich zwischen Vorliegen und Nichtvorliegen einer PPH.

Das diagnostische Potential der getesteten Parameter wurde durch ROC-Kurven-Bestimmung ermittelt. Je größer die Fläche unter der Kurve (*Area under the curve*, AUC), desto besser ist die Aufklärung durch den getesteten Parameter.

Bei einer Unterteilung nach PPH zeigt sich für Fibrinogen eine AUC von 0.502 (95% CI: 0.429-0.575), bei FXIII ist das diagnostische Potential mit einer AUC von 0.631 (95% CI: 0.562-0.700) deutlich größer. Die AUC von Fibrinogen ist im Gegensatz zu der von FXIII nicht signifikant (siehe Abb. 4.4 und 4.5).

Die AUC von Fibrinogen bei einer Unterteilung der Stichprobe nach den Kriterien einer schweren PPH lag bei 0.641 (95% CI: 0.505-0.776) und war somit nicht nur deutlich höher als bei der PPH sondern auch statistisch signifikant (siehe Abb. 4.6). Das diagnostische Potential der präpartalen FXIII-Bestimmung für die Aufklärung einer schweren PPH gegenüber einer nicht-schweren PPH war mit einer AUC von 0.601 (95% CI: 0.450-0.752) statistisch nicht signifikant (siehe Abb. 4.7).

## 4.4.2 Severe PPH

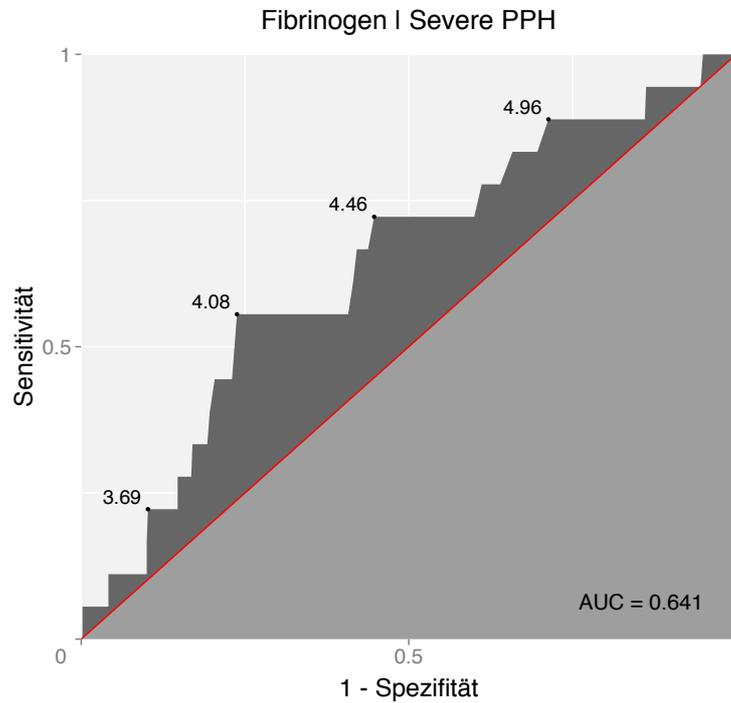


Abbildung 4.6: ROC-Kurve für Fibrinogen präpartal bei Vergleich zwischen Vorliegen und Nichtvorliegen einer schweren PPH.

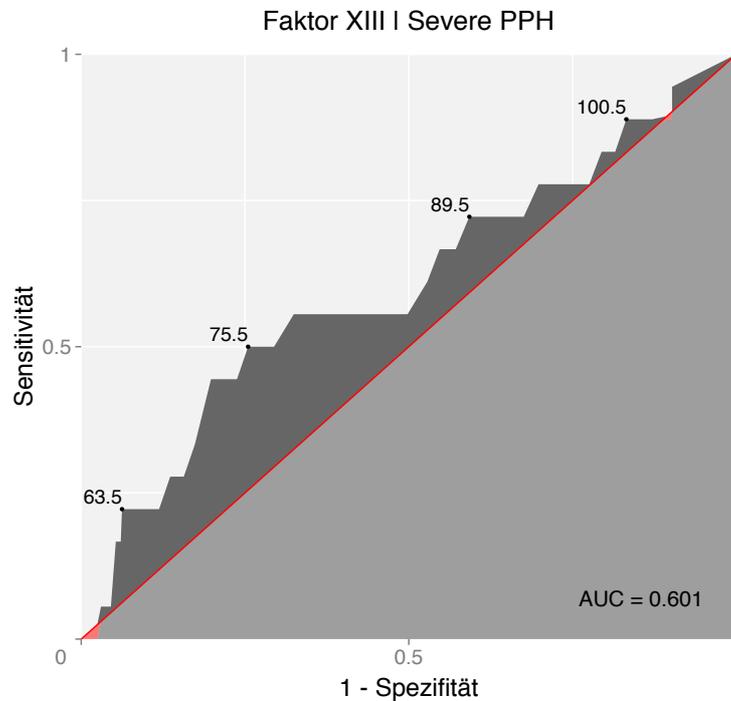
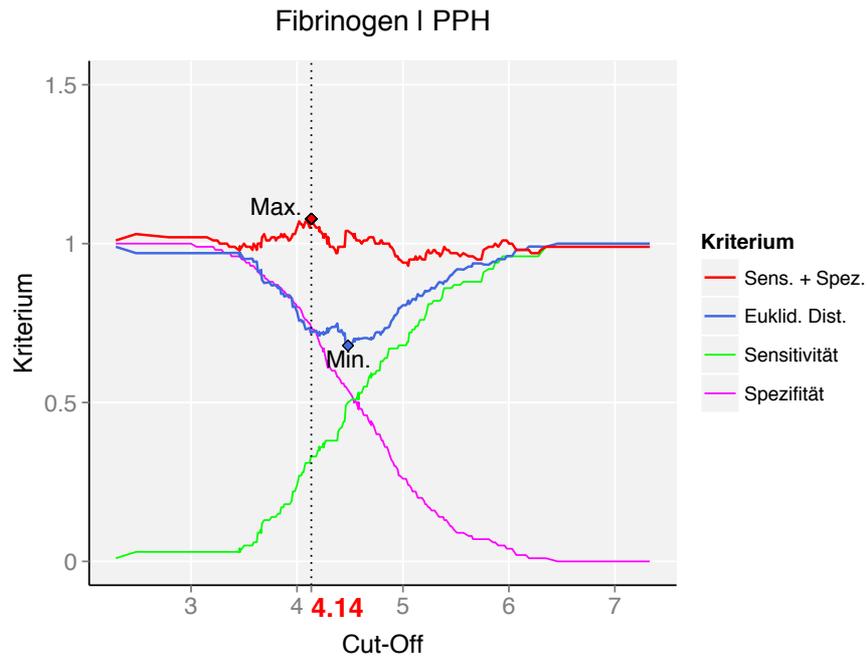


Abbildung 4.7: ROC-Kurve für FXIII präpartal bei Vergleich zwischen Vorliegen und Nichtvorliegen einer schweren PPH

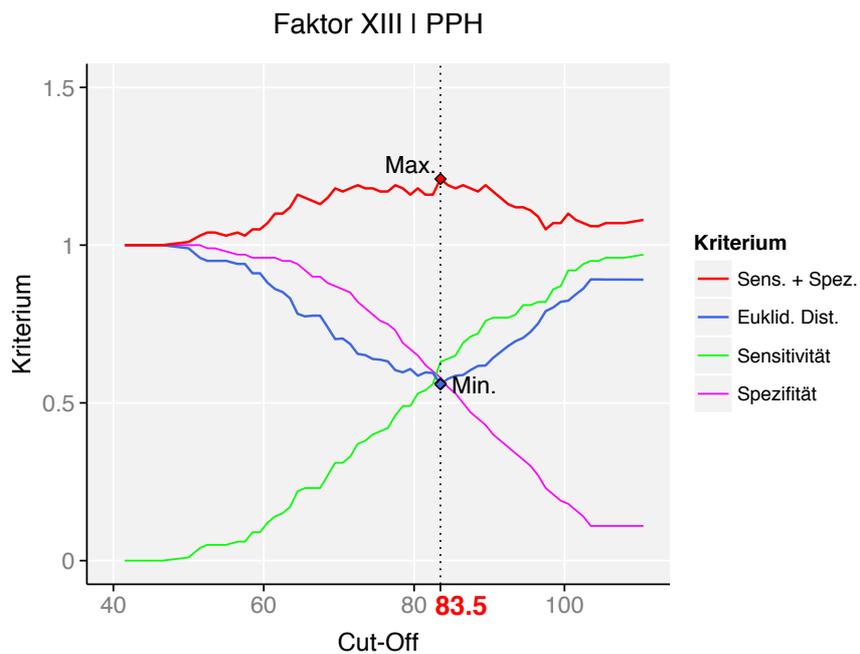
### 4.4.3 Cut-Off-Bestimmung

In der Einleitung wurde die Notwendigkeit genau eines Cut-Off-Wertes jeweils für Fibrinogen und FXIII erläutert. Die zur Bestimmung dieser Cut-Off-Werte verwendete Methode ist in 3.5.3 (siehe Seite 28) erläutert worden. Die Ergebnisse sind den folgenden Abbildungen (4.8 bis 4.11) zu entnehmen.

#### 4.4.3.1 PPH

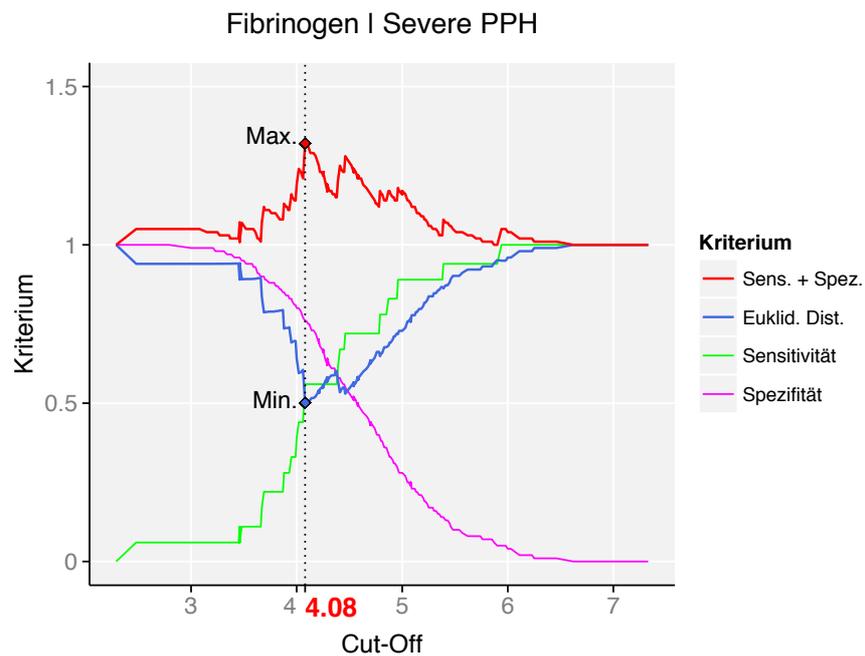


**Abbildung 4.8:** Schema zur Ermittlung des optimalen Cut-Off-Wertes für Fibrinogen bei Vorliegen einer PPH. Hauptkriterium maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität (rote Kurve).

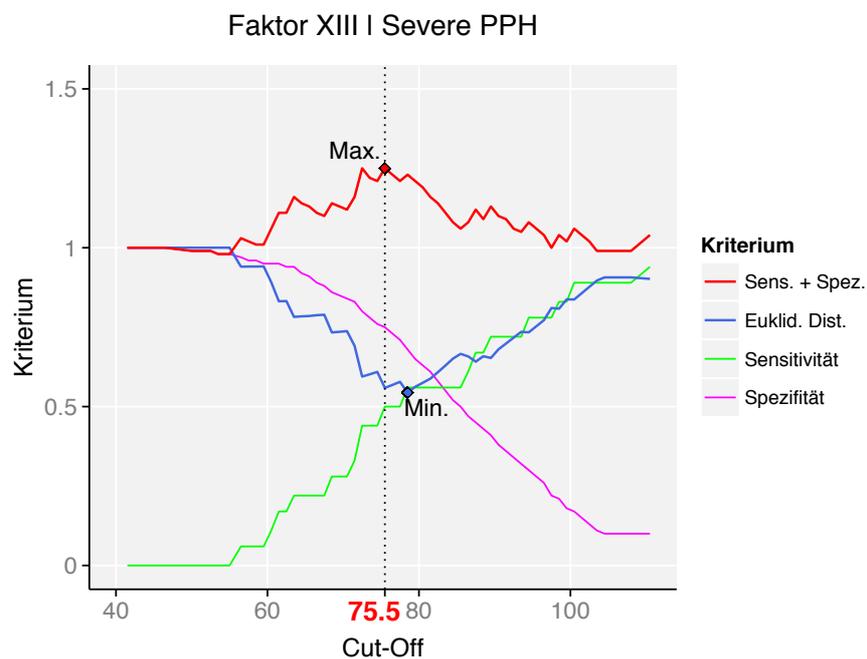


**Abbildung 4.9:** Schema zur Ermittlung des optimalen Cut-Off-Wertes für FXIII bei Vorliegen einer PPH. Hauptkriterium maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität (rote Kurve).

## 4.4.3.2 Severe PPH



**Abbildung 4.10:** Schema zur Ermittlung des optimalen Cut-Off-Wertes für Fibrinogen bei Vorliegen einer schweren PPH. Hauptkriterium maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität (rote Kurve).



**Abbildung 4.11:** Schema zur Ermittlung des optimalen Cut-Off-Wertes für FXIII bei Vorliegen einer schweren PPH. Hauptkriterium maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität (rote Kurve).

Zusätzlich zu Fibrinogen und FXIII wurde auch für die Thrombozyten ein Cut-Off-Wert identifiziert. Er lag bei einer PPH bei 217.5/nl und bei einer schweren PPH bei 216.5/nl.

## 4.5 Multiple logistische Regressionsanalyse

Für die folgenden drei Analysen gilt, dass die berichteten Effekte (Odds Ratios) für den Einfluss der jeweils anderen Modellvariablen korrigiert sind (siehe 3.5.4, Seite 29).

### 4.5.2 Modell PPH

**Tabelle 4.7:** Odds Ratios und Konfidenzintervalle der vom Modell ausgewählten Prädiktoren bei Vorliegen einer PPH.

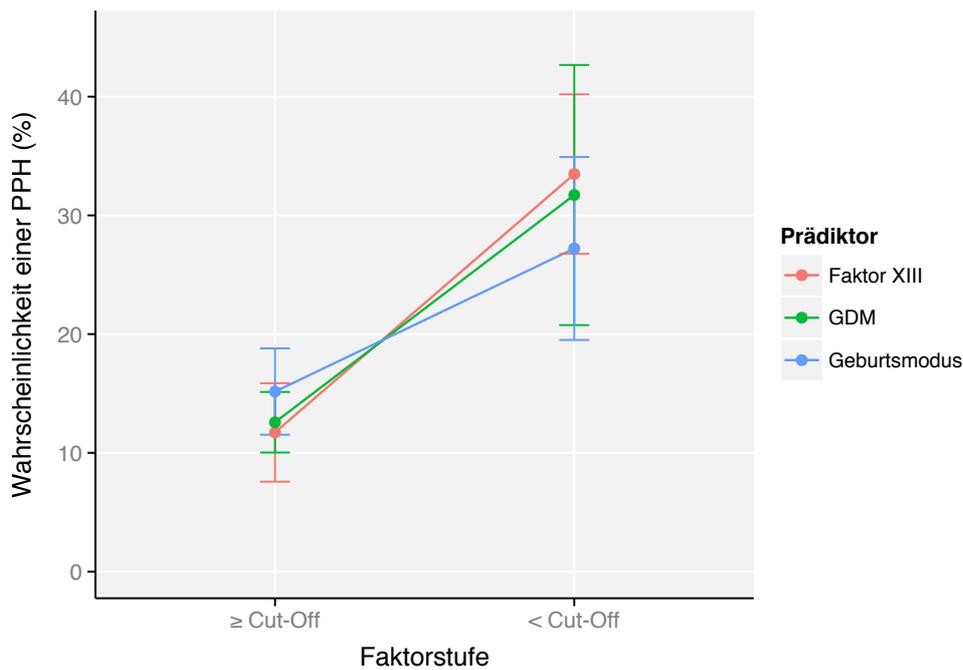
	Odds Ratio	zweiseitig		einseitig	
		95% CI	<i>p</i> -Wert	95% CI	<i>p</i> -Wert
Fibrinogen	1.03	0.49 - 2.18	.932	0.55 - ∞	.465
Faktor XIII	3.79	1.79 - 8.01	<.001***	2.03 - ∞	<.001***
Parität	0.59	0.38 - 0.91	.018*	-	-
Größe	1.30	0.98 - 1.72	.064	-	-
Blutgruppe	1.88	1.10 - 3.24	.022*	1.20 - ∞	.011*
GDM	3.23	1.18 - 8.80	.022*	1.39 - ∞	.011*
Geburtsmodus	2.09	1.11 - 3.95	.023*	1.23 - ∞	.012*
schwere Geburtsverletzung	1.80	0.98 - 3.32	.057	1.08 - ∞	.029*
Geburtsgewicht	1.31	0.97 - 1.78	.079	1.02 - ∞	.040*
Fibrinogen*Faktor XIII	3.81	0.87 - 16.73	.076	1.11 - ∞	.038*

*p*-Wert berechnet mittels Wald-Test

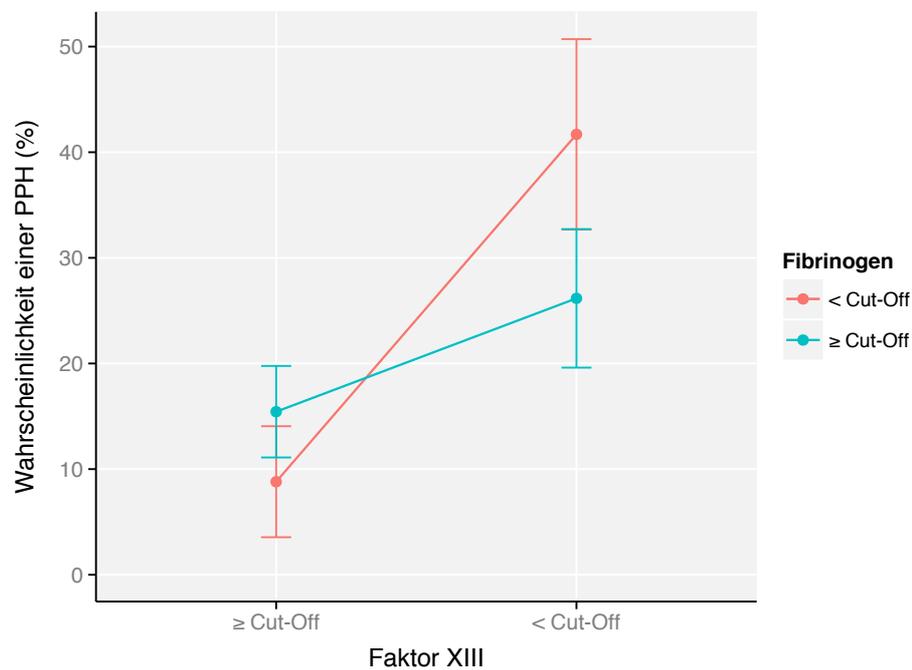
Signifikanzniveau \* <.05 | \*\* <.01 | \*\*\* <.001

Tabelle 4.7 zeigt die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage einer PPH. Für alle Variablen mit konkreter Hypothese wurde analog zur deskriptiven Statistik einseitig getestet.

Dementsprechend ist FXIII und die Interaktion der beiden Gerinnungsfaktoren (gerichtet) signifikant, Fibrinogen jedoch nicht.



**Abbildung 4.12:** Wahrscheinlichkeitsplot für das Auftreten einer PPH bei Übergang der Prädiktoren von der Nicht-Risikogruppe ( $\leq$  Cut-Off) in die Risikogruppe ( $>$  Cut-Off).



**Abbildung 4.13:** Interaktionsplot zwischen der Wahrscheinlichkeit einer PPH, FXIII und Fibrinogen.

In Abbildung 4.12 ist der Zusammenhang zwischen der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit einer PPH und den drei Prädiktoren mit den höchsten Odds Ratios aus dem Modell dargestellt. Für jeden vorhergesagten Wahrscheinlichkeitswert gilt, dass alle anderen als der jeweils betrachtete Prädiktor konstant auf 0 gehalten werden (siehe *conditional standardisation*, Seite 31).

Die Wahrscheinlichkeit eines Blutungsereignisses steigt beim Absinken der FXIII-Konzentration unter den Cut-Off-Wert von 11.7% auf 33.5%, dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < .001$ ; einseitig getestet). Bei 49 der 78 Patientinnen mit einer PPH lag die FXIII-Aktivität unter den errechneten 83.5%. Ein GDM steigert das Risiko einer PPH statistisch signifikant von 12.6% (bei Nicht-Vorliegen) auf 31.7% ( $p = .037$ ; einseitig getestet). Ein vaginal-operativer Geburtsmodus steigert das Risiko einer PPH statistisch signifikant von 15.2% (bei Spontangeburt) auf 27.2% ( $p = .029$ ; einseitig getestet).

Der Interaktionsplot (Abb. 4.13) zeigt die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit einer PPH in Abhängigkeit von Fibrinogen und FXIII. Es sind zwei verschiedene Szenarien dargestellt: Die Änderung der Blutungswahrscheinlichkeit bei einem Absinken der FXIII-Konzentration unter den Cut-Off-Wert, wenn der Fibrinogenplasmawert über (grün) bzw. unter (rot) dem Cut-Off-Wert liegt. Analog zu oben sind alle, nicht an der Interaktion beteiligten, Risikofaktoren auf 0 fixiert. Bei 83 Patientinnen aus dem untersuchten Kollektiv lagen sowohl die Fibrinogen- als auch die FXIII-Konzentration unterhalb des Cut-Off-Wertes. Bei 20 dieser Patientinnen trat eine PPH auf.

Die visualisierten Wahrscheinlichkeiten liegen den Tabelle 4.8 zu entnehmenden relativen Risiken (der jeweiligen Prädiktoren) zugrunde.

**Tabelle 4.8:** Relative Risiken und Konfidenzintervalle der vom Modell ausgewählten Prädiktoren für die PPH-Analyse.

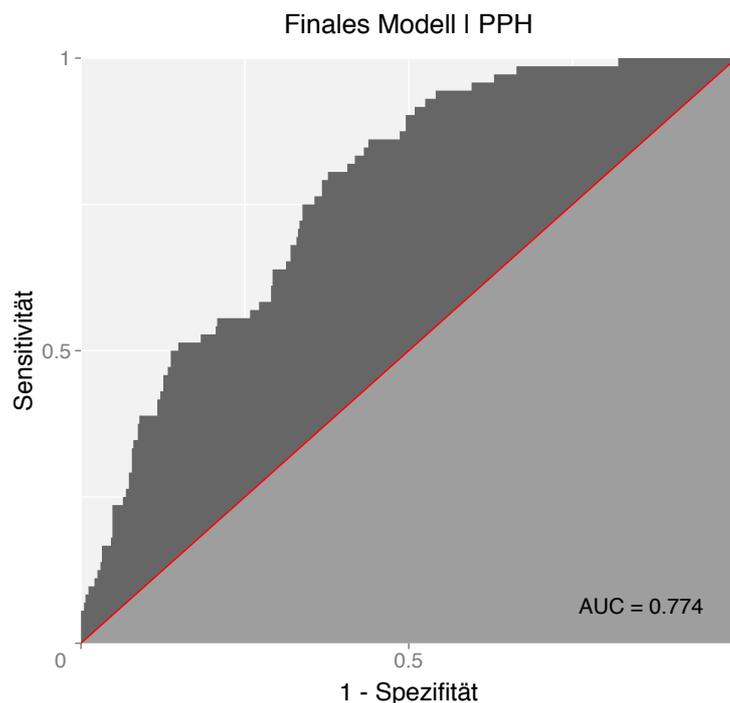
	Relatives Risiko	zweiseitig		einseitig	
		95% CI	<i>p</i> -Wert	95% CI	<i>p</i> -Wert
Fibrinogen	1.03	0.57 - 1.86	.932	0.63 - ∞	.466
Faktor XIII	2.86	1.52 - 5.36	.001**	1.69 - ∞	<.001***
Parität	0.64	0.44 - 0.95	.026*	-	-
Größe	1.23	0.99 - 1.51	.057	-	-
Blutgruppe	1.65	1.07 - 2.55	.023*	1.15 - ∞	.012*
GDM	2.52	1.24 - 5.14	.011*	1.39 - ∞	.006**
Geburtsmodus	1.79	1.11 - 2.90	.017*	1.20 - ∞	.008**
schwere Geburtsverletzung	1.60	0.98 - 2.60	.060	1.06 - ∞	.030*
Geburtsgewicht	1.24	0.98 - 1.56	.079	1.01 - ∞	.040*
Fibrinogen*Faktor XIII	2.79	0.79 - 9.84	.110	0.97 - ∞	.055

*p*-Wert berechnet mittels Wald-Test

Signifikanzniveau \* < .05 | \*\* < .01 | \*\*\* < .001

### Beurteilung der Modellgüte

Der Hosmer-Lemeshow-Test (*Goodness of fit test*) überprüft die Modellanpassungsgüte (Hosmer und Lemeshow, 2000). Er wurde für alle Gruppenanzahlen zwischen 5 und 50 durchgeführt (Gruppengrößen zwischen rund 100 und 10). Bei nur drei Fällen (von 46) deutete das Ergebnis auf einen ungünstigen Model-fit hin. Die AUC des Gesamtmodells war 0.774 (95% CI: 0.723-0.827) und signifikant größer als 0.5.



**Abbildung 4.14** ROC-Kurve zur Überprüfung der Modellanpassungsgüte bei Vorliegen einer PPH.

Im Hinblick auf die Variablenauswahl ist bemerkenswert, dass der Selektionsalgorithmus ohne Modifikation zu einem ähnlichen Ergebnis wie der Algorithmus mit fixierten Prädiktoren kommt. In dem freien Modell werden bis auf Fibrinogen und die Interaktion von Fibrinogen und FXIII die gleichen Variablen ausgewählt.

### 4.5.3 Modell Severe PPH

#### 4.5.3.1 Severe PPH in Gesamtgruppe

**Tabelle 4.9:** Odds Ratios und Konfidenzintervalle der vom Modell ausgewählten Prädiktoren bei Vorliegen einer schweren PPH

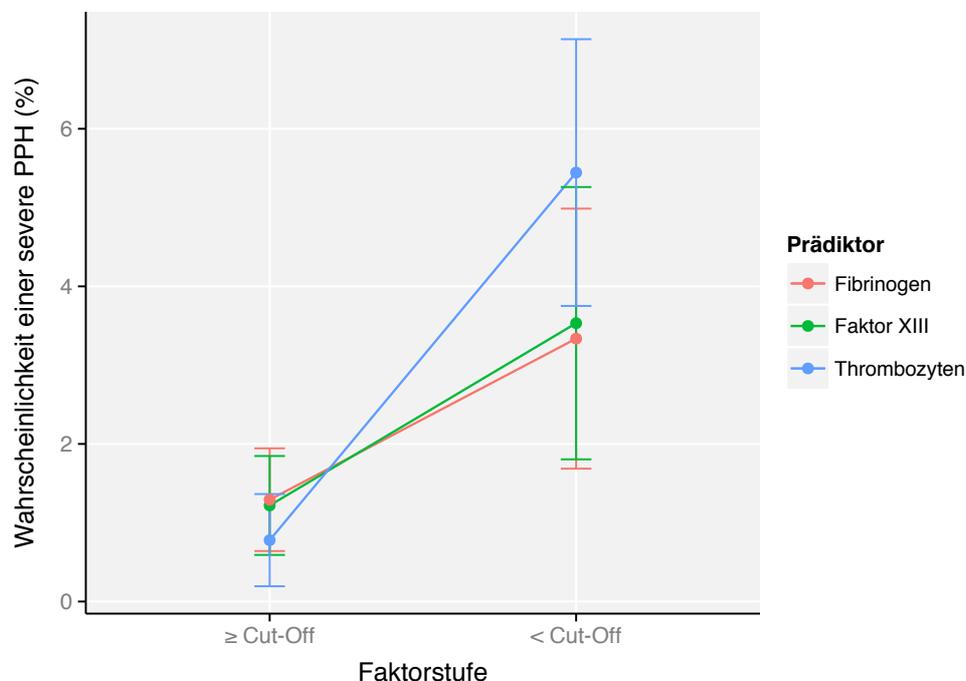
	Odds Ratio	zweiseitig		einseitig	
		95% CI	<i>p</i> -Wert	95% CI	<i>p</i> -Wert
Fibrinogen	2.63	0.92 - 7.55	.071	1.09 - ∞	.036*
Faktor XIII	2.97	1.01 - 8.69	.047*	1.21 - ∞	.024*
Thrombozyten	7.33	1.60 - 33.74	.011*	2.50 - ∞	.001**
Alter	0.60	0.34 - 1.07	.081	-	-
Größe	1.93	1.14 - 3.25	.014*	-	-
Fibrinogen*Faktor XIII	0.62	0.07 - 5.08	.652	0.11 - ∞	.326

*p*-Wert berechnet mittels Wald-Test

Signifikanzniveau \* < .05 | \*\* < .01 | \*\*\* < .001

Tabelle 4.9 zeigt die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage einer schweren PPH. Für alle Variablen mit konkreter Hypothese wurde analog zur deskriptiven Statistik einseitig getestet.

Dementsprechend waren Fibrinogen und FXIII (gerichtet) signifikant, die Interaktion der beiden Gerinnungsfaktoren jedoch nicht.



**Abbildung 4.15:** Wahrscheinlichkeitsplot für das Auftreten einer schweren PPH bei Übergang der Prädiktoren von der Nicht-Risikogruppe (≥ Cut-Off) in die Risikogruppe (< Cut-Off).

In Abbildung 4.15 ist der Zusammenhang zwischen vorhergesagter Wahrscheinlichkeit einer schweren PPH und den drei Prädiktoren mit den höchsten Odds Ratios aus dem Modell dargestellt. Für jeden vorhergesagten Wahrscheinlichkeitswert gilt, dass alle anderen als der jeweils betrachtete Prädiktor konstant auf 0 gehalten werden (siehe *conditional standardisation*, Seite 31).

Die Wahrscheinlichkeit eines schweren Blutungsereignisses steigt beim Absinken der FXIII-Konzentration unter den Cut-Off-Wert von 1.2% auf 3.5% ( $p=.069$ ; einseitig getestet). Ähnliches gilt für eine Fibrinogenplasmakonzentration unterhalb des Cut-Off-Wertes, hier steigt die Wahrscheinlichkeit einer schweren Blutung von 1.3% auf 3.3% ( $p=.083$ ; einseitig getestet). Beide Änderungen waren statistisch nicht signifikant verschieden. Eine Thrombozytenzahl unterhalb des Cut-Off-Wertes steigert das Risiko einer schweren PPH statistisch signifikant von 0.78% auf 5.4% ( $p=.003$ ; einseitig getestet). Bei 16 der 18 Patientinnen mit einer schweren PPH lag der Thrombozytenwert zwischen 150/nl (dem unteren Grenzwert) und 217.5/nl (dem errechneten Cut-Off-Wert); nur bei jeweils einer Patientin befand sich der Wert unter- bzw. oberhalb dieser Range.

Ein Interaktionsplot für die schwere PPH ist nicht dargestellt, da die Interaktion keinen signifikanten Einfluss auf die Vorhersage eines schweren Blutungsereignisses hat.

Die visualisierten Wahrscheinlichkeiten liegen den Tabelle 4.10 zu entnehmenden relativen Risiken (der jeweiligen Prädiktoren) zugrunde.

**Tabelle 4.10:** Relative Risiken und Konfidenzintervalle der vom Modell ausgewählten Prädiktoren bei Vorliegen einer schweren PPH.

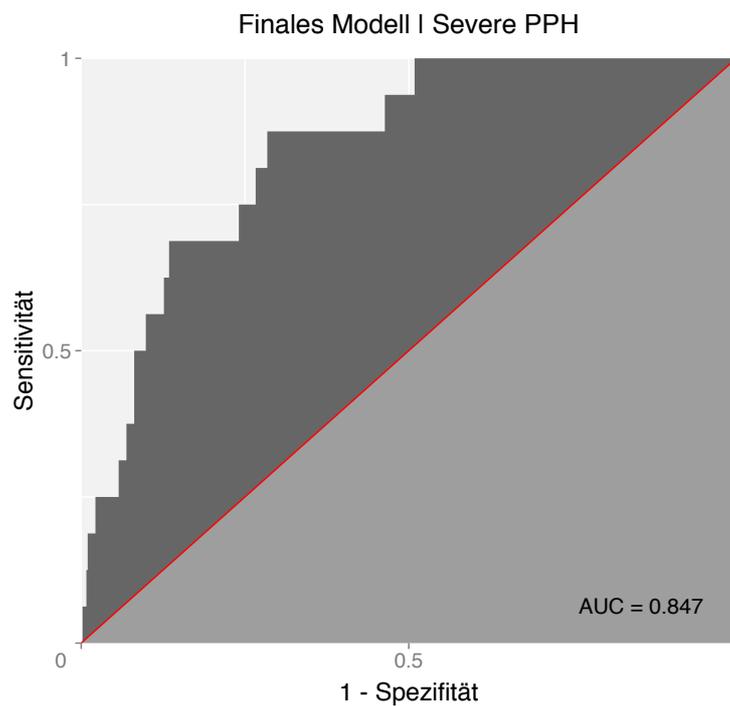
	Relatives Risiko	zweiseitig		einseitig	
		95% CI	$p$ -Wert	95% CI	$p$ -Wert
Fibrinogen	2.58	0.92 - 7.22	.071	1.09 - $\infty$	.035*
Faktor XIII	2.90	1.01 - 8.28	.047*	1.20 - $\infty$	.024*
Thrombozyten	6.99	1.55 - 31.52	.011*	1.98 - $\infty$	.006**
Alter	0.60	0.34 - 1.07	.083	-	-
Größe	1.89	1.14 - 3.14	.014*	-	-
Fibrinogen*Faktor XIII	0.61	0.08 - 4.77	.637	0.11 - $\infty$	.318

$p$ -Wert berechnet mittels Wald-Test

Signifikanzniveau \* $<.05$  | \*\* $<.01$  | \*\*\* $<.001$

**Beurteilung der Modellgüte**

Der Hosmer-Lemeshow-Test (*Goodness of fit test*) überprüft die Modellanpassungsgüte (Hosmer und Lemeshow, 2000). Er wurde für alle Gruppenanzahlen zwischen 5 und 50 durchgeführt (Gruppengrößen zwischen rund 100 und 10). In keinem Fall deutete das Ergebnis auf einen ungünstigen Model-fit hin. Die AUC des Gesamtmodells war 0.847 (95% CI: 0.767-0.927) und signifikant größer als 0.5.



**Abbildung 4.16:** ROC-Kurve zur Überprüfung der Modellanpassungsgüte bei Vorliegen einer schweren PPH.

Im Hinblick auf die Variablenauswahl ist interessant, dass der Selektionsalgorithmus ohne Modifikation zu einem sehr ähnlichen Ergebnis wie der Algorithmus mit fixierten Prädiktoren kommt. Einzig die Interaktion der Gerinnungsfaktoren wurde bei dem freien Modell nicht aufgenommen.

#### 4.5.3.2 Severe PPH in Blutungskollektiv

Zusätzlich zu der Analyse der schweren PPH in dem Gesamtkollektiv erfolgte ein Vergleich innerhalb des Patientenkollektivs mit einer PPH. Verglichen wurden also die Gruppen, die per definitionem einen Blutverlust  $\geq 500$  und  $< 1000$  ml bzw. einen Blutverlust von  $\geq 1000$  ml hatten.

**Tabelle 4.11:** Odds Ratios und Konfidenzintervalle der vom Modell ausgewählten Prädiktoren bei Vorliegen einer schweren PPH innerhalb der Blutungsgruppe.

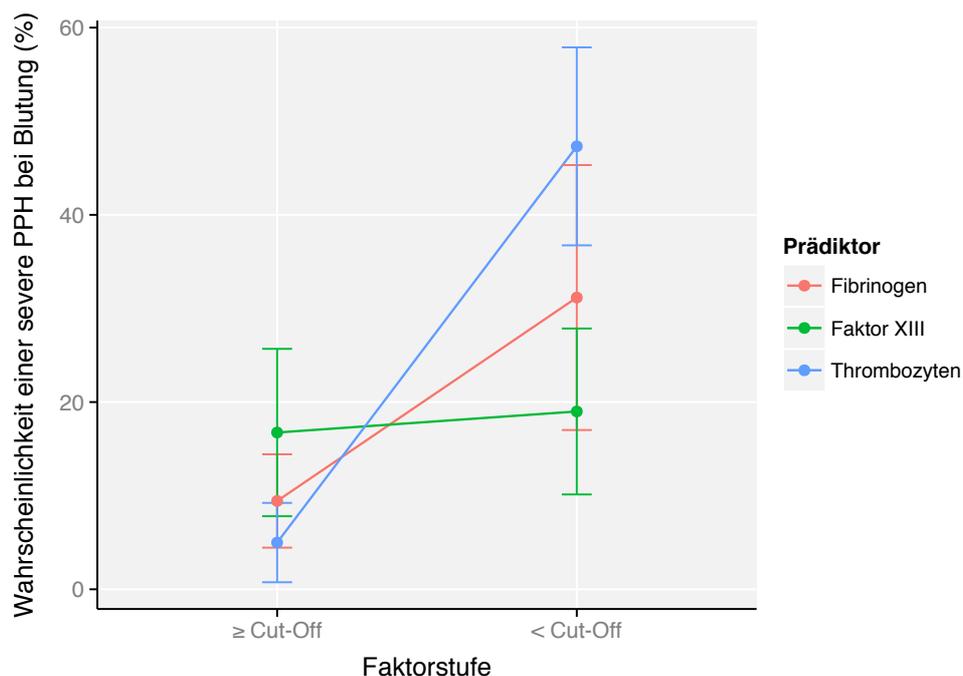
	Odds Ratio	zweiseitig		einseitig	
		95% CI	p-Wert	95% CI	p-Wert
Fibrinogen	2.63	0.92 - 7.55	.071	1.09 - $\infty$	.036*
Faktor XIII	2.97	1.01 - 8.69	.047*	1.21 - $\infty$	.024*
Thrombozyten	7.33	1.60 - 33.74	.010*	2.04 - $\infty$	.005**
Alter	0.60	0.34 - 1.07	.081	-	-
Größe	1.93	1.14 - 3.25	.014*	-	-
Fibrinogen*Faktor XIII	0.62	0.07 - 5.08	.652	0.10 - $\infty$	.326

p-Wert berechnet mittels Wald-Test

Signifikanzniveau \* $<.05$  | \*\* $<.01$  | \*\*\* $<.001$

Tabelle 4.11 zeigt die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage einer schweren PPH innerhalb der Blutungsgruppe. Für alle Variablen mit konkreter Hypothese wurde wie oben beschrieben einseitig getestet.

Dementsprechend war Fibrinogen gerichtet signifikant, FXIII und die Interaktion der beiden Gerinnungsfaktoren jedoch nicht.



**Abbildung 4.17:** Wahrscheinlichkeitsplot für das Auftreten einer schweren PPH innerhalb der Blutungsgruppe bei Übergang der Prädiktoren von der Nicht-Risikogruppe ( $\leq$ Cut-Off) in die Risikogruppe ( $>$ Cut-Off).

In Abbildung 4.17 ist der Zusammenhang zwischen vorhergesagter Wahrscheinlichkeit einer schweren PPH *innerhalb* der Blutungsgruppe und drei Prädiktoren des Modells dargestellt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden hier die gleichen Modellvariablen dargestellt, die für eine schwere PPH in der Gesamtstichprobe ausgewählt worden waren. Für jeden vorhergesagten Wahrscheinlichkeitswert gilt, dass alle anderen als der jeweils betrachtete Prädiktor konstant auf 0 gehalten werden (siehe *conditional standardisation*, Seite 31).

Die Wahrscheinlichkeit eines schweren Blutungsereignisses steigt beim Absinken der FXIII-Konzentration unter den Cut-Off-Wert 16.8% auf 19.0% ( $p=.418$ ; einseitig getestet), dies war statistisch nicht signifikant. Bei einer Fibrinogenplasmakonzentration unterhalb des Cut-Off-Wertes (dies traf in unserer Population auf 10 der 18 Patientinnen mit einer schweren PPH zu) steigt die Wahrscheinlichkeit einer schweren Blutung von 9.4% auf 31.2% ( $p=.060$ ; einseitig getestet). Letzteres ist, wenn auch knapp, nicht statistisch signifikant. Eine Thrombozytenzahl unterhalb des errechneten Cut-Off-Wertes steigert das Risiko einer schweren PPH statistisch signifikant von 5.0% auf 47.3% ( $p<.001$ ; einseitig getestet). In diesem Kollektiv lag der Thrombozytenwert bei 15 der 18 Patientinnen zwischen 150/nl (dem unteren Grenzwert) und 216.5/nl (dem errechneten Cut-Off-Wert).

Ein Interaktionsplot für die schwere PPH innerhalb der Blutungsgruppe ist nicht dargestellt, da die Interaktion keinen signifikanten Einfluss auf die Vorhersage eines schweren Blutungsereignisses hat.

Die visualisierten Wahrscheinlichkeiten liegen den Tabelle 4.12 zu entnehmenden relativen Risiken (der jeweiligen Prädiktoren) zugrunde.

**Tabelle 4.12:** Relative Risiken und Konfidenzintervalle der vom Modell ausgewählten Prädiktoren bei einer schweren PPH innerhalb der Blutungsgruppe.

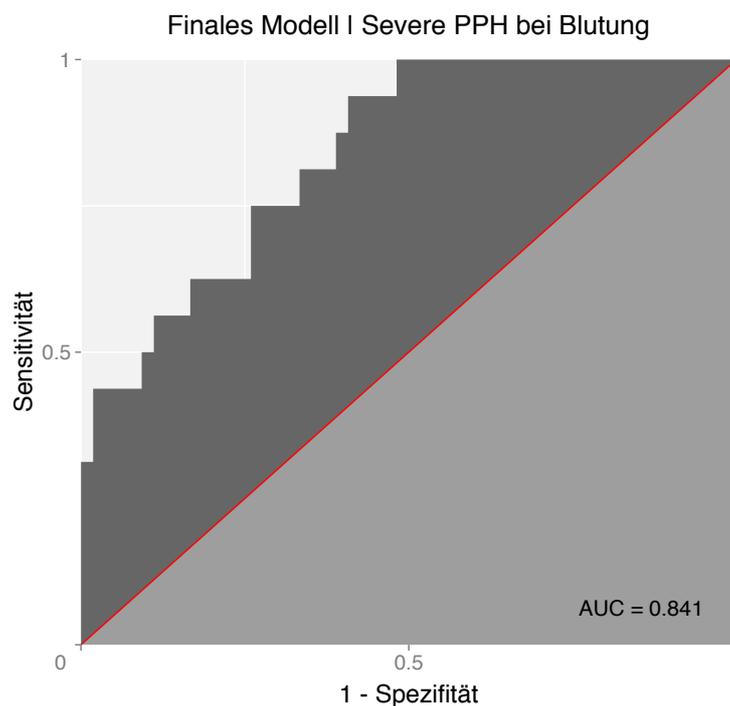
	Relatives Risiko	zweiseitig		einseitig	
		95% CI	<i>p</i> -Wert	95% CI	<i>p</i> -Wert
Fibrinogen	3.30	0.98 - 11.18	.055	1.19 - ∞	.027*
Faktor XIII	1.13	0.34 - 3.76	.837	0.42 - ∞	.418
Thrombozyten	9.48	1.65 - 54.40	.012*	2.14 - ∞	.006**
Parität	1.59	0.84 - 3.01	.156	-	-
BMI	0.66	0.34 - 1.27	.213	-	-
Geburtsgewicht	0.50	0.25 - 1.03	.060	-	-
Fibrinogen*Faktor XIII	0.28	0.03 - 2.63	.265	0.04 - ∞	.133

*p*-Wert berechnet mittels Wald-Test

Signifikanzniveau \* <.05 | \*\* <.01 | \*\*\* <.001

### Beurteilung der Modellgüte

Der Hosmer-Lemeshow-Test (*Goodness of fit test*) überprüft die Modellanpassungsgüte (Hosmer und Lemeshow, 2000). Er wurde für alle Gruppenanzahlen zwischen 5 und 50 durchgeführt (Gruppengrößen zwischen rund 100 und 10). In keinem Fall deutete das Ergebnis auf einen ungünstigen Model-fit hin. Die AUC des Gesamtmodells war 0.841 (95% CI 0.741-0.942) und signifikant größer als 0.5.



**Abbildung 4.18:** ROC-Kurve zur Überprüfung der Modellanpassungsgüte bei Vorliegen einer schweren PPH innerhalb der Blutungsgruppe.

Im Hinblick auf die Variablenauswahl ist bemerkenswert, dass der Selektionsalgorithmus ohne Modifikation bei der schweren PPH innerhalb des Blutungskollektivs zu einem nur leicht veränderten Ergebnis als der Algorithmus mit fixierten Prädiktoren kommt. In dem freien Modell wurden FXIII, die Interaktion von Fibrinogen und FXIII und der BMI nicht ausgewählt.



# Kapitel 5

## Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sind die zwei Ausgangshypothesen teilweise bestätigt worden. Die erste Arbeitshypothese beschäftigte sich mit der Frage, ob niedrige maternale Fibrinogen- und FXIII-Konzentrationen unabhängig voneinander das Risiko einer (schweren) PPH erhöhen. Für die präpartale FXIII-Konzentration konnte dies – im Gegensatz zu der Fibrinogenkonzentration – für die PPH bestätigt werden. Der Effekt in der PPH-Analyse war für FXIII sowohl in der ROC-Analyse (ohne Kontrolle für weitere Risikofaktoren) als auch in der multiplen logistischen Regressionsanalyse, also unter Berücksichtigung weiterer Risikoparameter, statistisch signifikant. Besonders Letzteres lässt den Schluss zu, dass sich FXIII zum Screening für das Auftreten einer PPH eignen könnte. Bei einer schweren PPH waren die Ergebnisse für FXIII in der ROC-Analyse nicht signifikant, in der logistischen Regressionsanalyse hingegen schon. Jedoch mit einer Einschränkung: Zur Vorhersage einer schweren PPH innerhalb des Patientenkollektivs mit vorhandener PPH war FXIII ungeeignet. In dieser Analyse war indes der präpartale Fibrinogenwert gerichtet statistisch signifikant. Fibrinogen eignet sich außerdem zur Vorhersage (des Risikos) einer schweren PPH in der Gesamtgruppe, die Ergebnisse waren sowohl in der ROC-Analyse als auch in dem Regressionsmodell (gerichtet) statistisch signifikant. Diese Resultate legen die Vermutung nahe, dass sich die präpartale FXIII-Konzentration zur Einschätzung des Risikos einer PPH eignen kann, während wenn eine postpartale Blutung vorliegt, der vor der Geburt bestimmte Fibrinogenplasmawert die Wahrscheinlichkeit eines schweren Blutungsereignisses eher anzeigt als die FXIII-Konzentration.

Die zweite Arbeitshypothese, die Annahme, dass eine niedrige Ausprägung der beiden Gerinnungsfaktoren ein besonders hohes Risiko für eine (schwere) PPH bedeutet, konnte in dieser Studie nur eingeschränkt bestätigt werden. In der PPH-Analyse zeigte sich hierfür ein signifikantes Ergebnis, zur Vorhersage einer schweren PPH eignet sich die Interaktion der beiden Gerinnungsfaktoren nicht. Weder in der Gesamt-

stichprobe der schweren PPH noch in dem Blutungskollektiv ergibt sich ein prognostischer Vorteil durch die Interaktion von Fibrinogen und FXIII.

## **5.1 Bedeutung von Fibrinogen und FXIII zur Vorhersage eines postpartalen Blutungsereignisses**

Postpartale Blutungen sind noch immer ein häufiger Grund für Mortalität und Morbidität von Frauen nach der Geburt. Nicht nur in Entwicklungsländern, sondern auch in den Industrienationen gehört die PPH zu den drei häufigsten Todesursachen bei Schwangerschaft und Geburt (Khan et al., 2006). Während auf dem Gebiet der Therapieoptionen eine Vielzahl an Möglichkeiten von interventionell über medikamentös bis operativ entwickelt wurde, gibt es bis derzeit keinen verlässlichen Screeningparameter zur Vorhersage einer (schweren) PPH. Auch die verfügbaren Präventionsmaßnahmen für eine PPH sind limitiert. Zumindest in den Industrienationen ist eine Atonieprophylaxe durch eine Oxytoncingabe nach Geburt des Kindes Standard. Eine gezielte Leitung der Nachgeburtsperiode sowie manuelle Techniken können ebenfalls zur Reduzierung einer Atonierate beitragen. Trotz bekannter Risikofaktoren tritt eine Atonie meist unerwartet auf, sodass für einen Großteil der postpartalen Blutungen, für die eine Atonie als ursächlich angenommen wird, nur eine Therapie der vorhandenen Blutung bleibt – mit allen dazugehörigen Risiken. Vielleicht ist aber nicht die Atonie ursächlich für eine Vielzahl von postpartalen Blutungen, sondern viel mehr eine mangelnde Anpassung im Gerinnungssystem der Schwangeren. Ein inadäquater Anstieg von prokoagulatorischen Faktoren wie u.a. Fibrinogen wurde von Charbit et al. (2007) und Cortet et al. (2012) als mögliche Ursache einer aufgetreten (schweren) PPH beschrieben. Diese Ergebnisse legen folgende Überlegung nahe: Ein geringes Level (präexistent oder durch insuffizienten Anstieg bzw. pathologischen Abfall) von gerinnungsfördernden Faktoren wie Fibrinogen und FXIII führt zu einer Störung der Homöostase von pro- und antikoagulatorischen Gerinnungsfaktoren. Durch diese Verschiebung des Gleichgewichtes innerhalb des Gerinnungssystems können die physiologischen Mechanismen bei einem Blutungsereignis nicht greifen und es kommt zu einer Aggravation der Hämorrhagie.

Vor dem Hintergrund, dass niedrige Fibrinogen- und FXIII-Level einen möglicherweise entscheidenden Einfluss auf die Entstehung einer (schweren) PPH haben, sollen die gewonnenen Ergebnisse auch im Kontext der Resultate von Charbit et al. (2007), Cortet et al. (2012), Peyvandi et al. (2012) und Wikkelsø et al. (2015) und Karlsson et al. (2015) und Korte et al. (2009) diskutiert werden.

Die Analysen der demographischen und laborchemischen Parameter liefern erste Anhaltspunkte für einen Einfluss von Fibrinogen und FXIII auf die Schwere der postpartalen Blutung: In der PPH-Analyse zeigten sich bei FXIII signifikante Gruppenunterschiede, in der Severe-PPH-Analyse bei Fibrinogen und den Thrombozyten. In der PPH-Analyse waren zusätzlich Gravität und Parität, Geburtseinleitung, Geburtsdauer über zwölf Stunden, vaginal-operativer Geburtsmodus, (schwere) Geburtsverletzung und Geburtsgewicht des Kindes signifikant in den Gruppen verschieden. In der Severe-PPH-Analyse zeigten sich diesbezüglich keine Unterschiede. Möglicherweise ist eine geringe Stichprobengröße in der Severe-PPH-Analyse hierfür ursächlich. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass sich die Gruppen bezüglich der untersuchten demographischen Variablen nicht unterscheiden, denn bei der gleichen Stichprobengröße konnte, wie oben beschrieben, ein signifikanter Unterschied bei zwei Laborparametern in der Severe-PPH-Analyse gezeigt werden.

Die beschriebenen Trends finden sich auch in den Ergebnissen der ROC-Analysen wieder. Entsprechend den Ergebnissen der demographischen und laborchemischen Parameter konnten wir in den ROC-Analysen für FXIII in der PPH-Analyse und für Fibrinogen in der Severe-PPH-Analyse ein statistisch signifikantes diagnostisches Potential belegen.

Die Bestimmung genau eines Cut-Off-Wertes für Fibrinogen und FXIII ist grundlegend zur Beantwortung der Arbeitshypothesen. In vorangegangenen Studien wurden fast ausschließlich mehrere Cut-Off-Werte berichtet (Charbit et al., 2007; Cortet et al., 2012; Peyvandi et al., 2012). Wir entschlossen uns vor allem aus zwei Gründen für die Bestimmung nur eines Cut-Off-Wertes: Erstens aus der inhaltlichen Überlegung heraus, dass bei nur einem Grenzwert die Gruppen über- und unterhalb direkt miteinander verglichen werden können und somit eine Aussage über die gesamten Studienpopulation getroffen werden kann. Bei zwei oder mehr Cut-Off-Werten erfolgt immer auch eine Teilung in Subpopulationen. Vergleiche sind dementsprechend nur isoliert zwischen einzelnen Untergruppen möglich. Der zweite Vorteil eines alleinigen Cut-Off-Wertes ist, dass pro Prädiktor nur eine Kodiervariable für die Regressionsanalyse benötigt wird. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der *Rule of ten* (siehe Seite 29) wünschenswert.

Ein Vergleich zwischen den Grenzwerten aus unserer Studie mit denen vorangegangener Untersuchungen ist aus zweierlei Gründen nicht sinnvoll: erstens wurde in vorherigen Studien wie oben erläutert mehr als ein Cut-Off-Wert bestimmt, zweitens erfolgte mit Ausnahme der Studie von Peyvandi et al. (2012) die Blutabnahme im Gegensatz zu unserem Studiendesign erst bei/nach der Diagnose einer (schweren) PPH.

In einer multiplen logistischen Regressionsanalyse sollte der tatsächliche Einfluss der Faktoren unter Kontrolle weiterer Risikoparameter bestimmt werden. Es sei darauf hingewiesen, dass die vorhergesagten Werte für diese Stichprobe und das jeweilige Modell gültig sind. Der angesprochene Trend der oben berichteten Resultate setzte sich auch in den Ergebnissen der Regressionsanalyse fort.

### 5.1.1 Einordnung der Ergebnisse der PPH-Analyse

Ein Vergleich unserer Ergebnisse aus dieser Analyse mit Resultaten aus bestehenden Studien ist nicht möglich, da der Einfluss von FXIII auf eine (schwere) PPH bisher noch nicht untersucht worden ist. In Studien an neuro- und allgemeinchirurgischen Patienten (Gerlach et al., 2000, 2002; Wettstein et al., 2004) konnte aber gezeigt werden, dass eine erniedrigte präoperative FXIII-Aktivität signifikant mit einem erhöhten postoperativen Blutverlust assoziiert war. In der PPH-Analyse unserer Untersuchung konnte ein signifikanter Effekt von FXIII gezeigt werden, in der Severe-PPH-Analyse wurde dieser nicht gefunden. Demnach erhöhte sich die Odds einer PPH bei Absinken der FXIII-Konzentration unter den Cut-Off auf knapp das Vierfache. Odds Ratios sind ein relatives Maß und treffen demnach allein noch keine Aussage über absolute Risiken. Zur besseren Interpretierbarkeit und Ableitung praktisch relevanter Empfehlungen wurden die absoluten Wahrscheinlichkeiten mit Hilfe der *conditional standardisation* geschätzt; alle weiteren Prädiktoren wurden dabei auf dem Mittelwert konstant gehalten. Danach erhöhte sich die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit einer PPH bei Absinken der FXIII-Konzentration unter den Cut-Off-Wert von knapp zwölf Prozent auf über 33%. Die Vermutung, dass bei einer PPH noch eine Reihe anderer Einflussfaktoren eine wichtige Rolle spielt, spiegelt sich in der Variablenauswahl des Algorithmus wieder. Für das Vorliegen der Blutgruppe 0, eines GDM, eines vaginal-operativen Geburtsmodus, einer schweren Geburtsverletzung und eines Geburtsgewichts über 4000g waren die Odds Ratios (bei gerichteter Testung) statistisch signifikant. Bei der Parität hingegen verhielt es umgekehrt: Erstgebärende hatten in dieser Stichprobe eher eine PPH als Mehrgebärende. Auf Grundlage dieser Ergebnisse lassen sich ein möglicher Einsatz von FXIII als Screeningparameter und eine hieraus folgende Handlungsimplication wie beispielsweise eine Substitution von FXIII für Patientinnen mit einem FXIII-Wert unterhalb des Cut-Offs diskutieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau mit einem FXIII-Wert unterhalb des Cut-Offs eine PPH entwickelt, ist ungefähr ein Drittel. Zwei Drittel der Patientinnen würden demnach unnötigerweise mit einer FXIII-Substitution behandelt werden. Dies wäre nur bei geringen Kosten und Nebenwirkungen einer solchen Substitution zu verantworten.

Leider gibt es bisher insgesamt wenig randomisierte Studien zur Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer FXIII-Substitution. In einer Studie konnten Gődje et al. (2006) bei Patienten mit koronarer Bypass-Operation und extrakorporaler Zirkulation zeigen, dass nach einer Substitution von 1250 und 2500 Einheiten FXIII gegenüber einem Placebo der postoperative Blutverlust und die Anzahl von Bluttransfusionen bei Patienten mit einem FXIII-Wert unter 70% signifikant größer waren als bei Patienten mit einem FXIII-Wert über diesem Cut-Off. Korte et al. (2009) konnten zeigen, dass chirurgische Patienten mit einer perioperativen FXIII-Substitution einen geringeren Verlust von Gerinnelstabilität, Fibrinogen und Blutvolumen hatten als die Placebogruppe. Inwiefern diese Ergebnisse auf Schwangere übertragbar sind, ist unklar, da bisher diesbezüglich keine Untersuchungen existieren.

Prinzipiell ist anzunehmen, dass die Funktionen in den Gerinnungssystemen sowohl von (kardio)chirurgischen Patienten als auch von Schwangeren grundsätzlich gleich ablaufen. Zwar wird bei einer Operation unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) die Gerinnung vorübergehend mit Heparin eingeschränkt, im Laufe der Operation wird die Heparin-Wirkung aber wieder durch Gabe von Protamin aufgehoben und die Gerinnung somit wieder normalisiert.

Zusätzlich zu obiger Annahme kann noch aus einem weiteren Grund die Übertragbarkeit der Daten aus der Studie von Gődje et al. (2006) auf ein Kollektiv von Schwangeren angenommen werden: Wie in der Einleitung erläutert gibt es zwar unterschiedliche Ergebnisse zur FXIII-Veränderung in der Schwangerschaft. Es gibt jedoch mehr Studien, die belegen konnten, dass die Werte kontinuierlich sinken und im dritten Trimester am niedrigsten sind (Holmes and Wallace, 2005; Karlsson et al., 2014; Sharief et al., 2014). Somit könnten, analog zu den Patienten mit einer koronaren Bypass-Operation und erniedrigtem FXIII, auch Schwangere von einer Substitution des Gerinnungsfaktors profitieren.

Im Hinblick auf eine potentielle Substitution müssen mögliche Nebenwirkungen evaluiert werden. Allergische Reaktionen oder thromboembolische Komplikationen, die in der Folge einer Substitution denkbar sind, wurden in der Studie von Gődje et al. (2006) nicht berichtet. Gleiches gilt für eine Untersuchung von Nugent et al. (2015). Die 14 untersuchten Probanden mit FXIII-Mangel vertrugen die Substitution. Nur in zwei Fällen zeigten sich unerwünschte Ereignisse mit einer möglichen Verbindung zu der Behandlung. Vor einer routinemäßigen Substitution bedarf es somit in jedem Falle großer multizentrischer randomisierter Studien (auch an schwangeren Patientinnen) mit einer anschließenden Kosten-Nutzwert-Analyse. Nur so kann der tatsächliche Nut-

zen einer präpartalen Bestimmung von FXIII und einer daraus folgenden FXIII-Substitution bewertet werden.

In unserer Studie war ein Absinken der Fibrinogenkonzentration unter den Cut-Off-Wert sowohl in der ROC-Analyse (0.502; 95% CI 0.429-0.575) als auch in der multiplen logistischen Regression (OR 1.03, 95% CI 0.49-2.18) nicht mit einem erhöhten Risiko für eine PPH assoziiert. Diese Ergebnisse korrespondieren mit denen von Peyvandi et al. (2012). In der Untersuchung an über 8500 Patientinnen konnten die Autoren zeigen, dass ein erhöhter, präpartal bestimmter Fibrinogenplasmawert das Risiko eine PPH zu entwickeln nicht verringerte und zusätzlich ein ungeeigneter Prädiktor für deren Auftreten war (AUC 0.51; 95% CI 0.49-0.53). Die ähnlichen Ergebnisse der ROC-Analysen könnten auch auf das vergleichbare Studiendesign zurückzuführen sein. Die italienische Untersuchung teilt die zwei wesentlichen Vorzüge unserer Studie: Zum einen wurde der Blutverlust mit einem Messinstrument quantifiziert und zum anderen erfolgte eine Bestimmung der Fibrinogenlevel vor der Geburt und nicht erst bei der Diagnose einer PPH. Sie hat unserer Studie gegenüber jedoch den Nachteil, dass der zeitliche Abstand von Blutentnahme zu Geburt stark variierte (Median 16 Tage, IQR 6-24 Tage). Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich Fibrinogen in diesem großen Zeitfenster noch verändert, ist unsicher, ob es sich bei dem erhobenen Wert auch um die bei der Geburt vorliegende Konzentration handelt. Bezüglich einer Veränderung des Fibrinogenwertes innerhalb des dritten Trimesters liegen zur Zeit keine validen Daten vor, generell ist jedoch ein möglichst geringer zeitlicher Abstand von Blutanalyse zu Geburt erstrebenswert, um die Möglichkeit relevanter Schwankungen in der Plasmakonzentration zu reduzieren.

### 5.1.2 Einordnung der Ergebnisse der Severe-PPH-Analyse

In der Severe-PPH-Analyse zeigten sich in der Gesamtstichprobe bei einem Absinken sowohl des Fibrinogenwerts als auch der FXIII-Aktivität unter den Cut-Off-Wert statistisch signifikante Odds Ratios. Die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit einer schweren PPH erhöhte sich in beiden Fällen von rund einem auf etwas mehr als drei Prozent. Diese Änderung war statistisch nicht signifikant. Interessanterweise zeigte sich auch für einen Thrombozytenwert unter 216/nl ein statistisch signifikant höheres Risiko für eine schwere PPH, die Auftretenswahrscheinlichkeit stieg statistisch signifikant von deutlich unter einem Prozent auf über fünf Prozent.

Die Resultate der Severe-PPH-Analyse innerhalb der Blutungsgruppe zeigen ein anderes Bild: FXIII scheint keinen Einfluss auf ein schweres Blutungsereignis zu haben, Fibrinogen und die Thrombozyten hingegen schon. Die Odds eine schwere PPH

zu bekommen, war bei Absinken der Fibrinogenkonzentration unter den Cut-Off-Wert statistisch signifikant. Die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit eines schweren Blutungsereignisses stieg von über neun Prozent auf etwa 31%, diese Änderung war nicht statistisch signifikant. Es war jedoch ein Trend erkennbar ( $p=.060$ ; einseitig getestet). Bei Absinken der Thrombozytenkonzentration unter den Cut-Off erhöhte sich die Auftretenswahrscheinlichkeit einer schweren PPH von fünf Prozent auf über 47%.

Analog zu der PPH-Analyse soll im Folgenden der Stellenwert von Fibrinogen als möglicher Screeningparameter und eine Fibrinogensubstitution zur Reduzierung einer schweren PPH besprochen werden. Vor dem Hintergrund des ähnlichen Studiendesigns wäre ein Vergleich unserer Daten für die Severe-PPH-Gruppe mit den Resultaten Peyvandi et al. (2012) erstrebenswert. Leider führten die italienischen Wissenschaftler keine Stratifizierung nach einer schweren PPH durch. Dies könnte jedoch problemlos in einer nachfolgenden Analyse erfolgen. Hierbei wäre zusätzlich die Festlegung auf nur einen Cut-Off-Wert wünschenswert. Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von Charbit et al. (2007) und Cortet et al. (2012) ist aufgrund des differierenden Bestimmungszeitpunktes der Fibrinogenplasmakonzentration und der Schätzung des Blutverlustes in diesen beiden Studien schwierig. Die Zielsetzung der beiden Studien war die Beantwortung der Fragestellung, ob ein erniedrigtes Fibrinogen-Level *zu Beginn* einer PPH als Marker für eine Aggravation der Blutung bzw. schwere PPH dienen kann. In unserer Untersuchung hingegen sollte die Frage beantwortet werden, ob *präparat* bestimmte Fibrinogen- und FXIII-Konzentrationen als Screeningparameter für eine (schwere) PPH herangezogen werden können. Zusätzlich wurden bei den französischen Arbeitsgruppen mehrere Cut-Off-Werte für Fibrinogen verwendet, die sich aus den Extremgruppenvergleichen ergebende Problematik mehrfach erläutert worden. Unsere Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass Fibrinogen in der Gesamtgruppe eher ungeeignet ist, um eine schwere PPH vorherzusagen. Betrachtet man nur die Gruppe der Patientinnen mit einem Blutverlust  $\geq 500$  Millilitern, wie auch die Kollegen Charbit et al. (2007) und Cortet et al. (2012) bedingt durch ihr Studiendesign, kommt man zu dem Ergebnis, dass sich die Vorhersagewahrscheinlichkeit einer schweren PPH zwar deutlich gegenüber der Gesamtgruppen-Analyse verbessert, in mehr als der Hälfte der Fälle dennoch zu einem falschen Ergebnis führt.

Vor dem Hintergrund, dass eine schwere PPH potentiell lebensbedrohlich, zumindest aber mit einer hohen Morbidität verbunden ist, könnte eine Fibrinogensubstitution bei erniedrigten Plasmawerten dennoch in Erwägung gezogen werden. Ein systematisches Review von Kozek-Langenecker et al. (2011) legte dar, dass sich in drei qualitativ hochwertigen Studien das Outcome (Blutverlust, Anzahl der Transfusionen, Inten-

sivstations- und Krankenhausverweildauer) perioperativer Patienten und Polytraumapatienten nach Gabe eines Fibrinogenkonzentrates signifikant gegenüber einer FFP-Gabe verbesserte.

Andere Ergebnisse hierzu werden in der bisher einzigen randomisierten, doppelblinden multizentrischen Studie mit Schwangeren zum präventiven Einfluss einer Fibrinogensubstitution auf eine PPH von Wikkelsø et al. (2015) berichtet. Die dänische Forschergruppe konnte zeigen, dass sich das Risiko einer PPH durch eine Gabe von zwei Gramm Fibrinogen gegenüber der eines Placebos nicht verringerte. Patientinnen, die nach Gabe des Fibrinogenkonzentrates einen erhöhten Plasmawert aufwiesen, hatten zwar signifikant weniger Bluttransfusionen als Frauen mit einer geringeren Fibrinogenplasmakonzentration, nach einer statischen Kontrolle weiterer Risikofaktoren und Therapiemaßnahmen war dieser Unterscheid jedoch nicht mehr signifikant. Ein Nachteil dieser Studie gegenüber unserer Untersuchung ist der Einschluss von Patientinnen erst bei Auftreten einer schweren PPH. Die Autoren selbst wiesen darauf hin, dass 46 Patientinnen nicht ausgewertet werden konnten, da eine Einverständniserklärung bei einem rapide auftretenden Blutverlust nicht eingeholt werden konnte. Sie stellten die Vermutung auf, dass bei diesen Patientinnen ein erniedrigter Fibrinogenwert vorlag und Frauen mit Hypofibrinogenämie aus diesem Grund in der Studienpopulation unterrepräsentiert waren; auch eine geringere Rate als die im Studienprotokoll geschätzte Anzahl an Bluttransfusionen führen sie auf diesen Umstand zurück. Die unpräzise Bestimmung des Blutverlusts durch visuelle Inspektion der Unterlage und Wiegen der Tücher schmälert die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zusätzlich.

Zumindest das Defizit, dass allen Patientinnen unabhängig von ihrer Fibrinogenplasmakonzentration bei Wikkelsø et al. (2015) die gleiche Menge von Fibrinogen substituiert wurde, könnte in der geplanten Studie von Aawar et al. (2015) ausgeglichen werden. In ihrem im April 2015 veröffentlichten Studienprotokoll beschreiben sie ihr geplantes Vorgehen: Durch eine frühe Infusion von Fibrinogen während einer schweren PPH soll ein, mittels FIBTEM-Test diagnostizierter, erniedrigter Fibrinogenplasmawert auf (für die Schwangerschaft) normale Level angehoben werden. Der primäre Endpunkt der Untersuchung ist die Reduktion transfundierter allogener Blutprodukte während einer schweren PPH gegenüber der Placebo-Gruppe. Vor allem aufgrund der individuell angepassten und nicht pauschal substituierten Menge an Fibrinogen sind verlässlichere Handlungsimplicationen bezüglich einer Fibrinogensubstitution zur Prävention und Behandlung einer schweren PPH nach Abschluss dieser Studie zu erwarten.

Dennoch werden weitere klinische Studien nötig sein, um zu evaluieren, ob und inwiefern ein erniedrigter präpartaler Fibrinogenwert als Prädiktor für eine schwere PPH herangezogen werden kann. Diese Untersuchungen müssen ebenfalls klären, ob eine Fibrinogensubstitution das Risiko einer schweren PPH reduzieren kann. Dazu ist aber nicht nur eine präpartale Bestimmung des Fibrinogenplasmawertes kurz vor der Geburt essentiell, sondern auch eine reproduzierbare und quantifizierbare Blutverlustbestimmung. Ein großer Vorteil einer Substitution von Fibrinogen ist die relativ hohe Sicherheit dieses Medikaments. Sowohl präklinische Studien (Dickneite et al., 2009; Fries et al., 2005, 2006; Velik-Salchner et al., 2007) als auch pharmakologische Anwendungsbeobachtungen und systematische Reviews zu Thromboembolien in klinischer Studien zeigten keine Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Fibrinogenkonzentraten (Kozek-Langenecker et al., 2011). Kozek-Langenecker et al. (2011) beschrieben in ihrem Review, dass in einer 22-jährigen Anwendungsperiode neun thromboembolische Ereignisse berichtet wurden, die möglicherweise auf die Fibrinogengabe zurückzuführen sind (Inzidenz von 3.48 pro 100 000 Behandlungen). Weitere unerwünschte Ereignisse wie allergische Reaktionen in Verbindung mit einer Fibrinogengabe traten selten auf (Kreuz et al., 2005; Dickneite et al., 2009). Auch hier werden weitere klinische Studien nötig sein, um die Ergebnisse der präklinischen Untersuchungen und Anwendungsbeobachtungen überprüfen zu können und mögliche entstandene Nebenwirkungen wie Thromboembolien zu diagnostizieren.

Ein weiteres erwähnenswertes Ergebnis fand sich in der multiplen logistischen Regression in der Severe-PPH-Analyse innerhalb der Blutungsgruppe: Neben Fibrinogen zeigte sich auch für das Absinken der Thrombozyten unter den Cut-Off-Wert ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit eines schweren Blutungsereignisses stieg von fünf Prozent auf über 47% an. Somit scheinen sich die Thrombozyten besser als Prädiktor einer schweren PPH zu eignen als die Fibrinogenkonzentration. Bevor nun die Substitution von Fibrinogen als hinfällig angesehen wird, lohnt sich eine Betrachtung der Ergebnisse Velik-Salchner et al. (2007). Es konnte in einem Tiermodell gezeigt werden, dass sich bei induzierter Thrombozytopenie sowohl die Gerinnelstabilität in der Thrombelastographie als auch der Gesamtblutverlust und die Überlebenszeit nach einer Leberverletzung in der Gruppe der Schweine mit Fibrinogensubstitution signifikant gegenüber den Gruppen mit einer Thrombozytensubstitution oder Gabe von NaCl-Infusion verbesserten. Die Thrombozytenzahl lag mit etwa 30/nl (in allen drei Gruppen) weitaus niedriger als der von uns bestimmte Cut-Off mit 216.5/nl.

Grottke et. al. (2010) verglichen in einem sehr ähnlichen Tiermodell zwei verschiedene Dosen Fibrinogen und eine Placebogruppe bei Tieren mit einer durch Hämodilution veränderten Gerinnung und Leberverletzungen. Sie konnten zeigen, dass eine Fibrinogensubstitution die Gerinnungssituation signifikant verbesserte. Hinsichtlich des Blutverlustes gab es zwischen der Fibrinogensubstitution mit 70 und 200 mg/kg keine signifikanten Unterschiede.

Ob sich die Resultate der Tiermodelle auf Menschen übertragen lassen ist offen, dennoch kann aus diesen Beobachtungen ein möglicher Behandlungsansatz schwerer (postpartaler) Blutungen erwachsen und sollte in künftigen Studien berücksichtigt werden. Für den Stellenwert einer Fibrinogensubstitution im Rahmen schwerer Blutungsereignisse sprechen auch die Ergebnisse des systematischen Reviews zur klinischen Effektivität von FFP im Vergleich zu Fibrinogenkonzentraten von Kozek-Langenecker et al. (2011). Sie beschrieben einen Mangel qualitativ hochwertiger Studien zum Einsatz von FFP-Konzentraten bei schweren Blutungen (nicht schwangerer) Patienten und inkonsistente Ergebnisse bezüglich der Wirkkraft von FFPs. Da die Fibrinogensubstitution im Vergleich zur FFP-Gabe ein weitaus jüngerer Verfahren darstellt, ist die Studienlage hierzu erwartungsgemäß limitiert, die Ergebnisse dafür aber konsistent und positiv. Bis eine definitive Aussage zur Fibrinogensubstitution bei Schwangeren bezüglich der Überlegenheit über eine FFP-Gabe und möglicherweise auch Prophylaxe einer (schweren) PPH getroffen werden kann, bedarf es jedoch zweifelsohne weiterer klinischer Studien.

### **5.2 Interaktion von Fibrinogen und FXIII**

In der Einleitung und zweiten Arbeitshypothese sind die Hintergründe der Überlegung, dass die Interaktion zwischen Fibrinogen und FXIII die Vorhersage einer (schweren) PPH noch über die Effekte der einzeln betrachteten Faktoren hinaus verbessern könnte, eingehend erläutert worden. Diese Hypothese konnte in dieser Studie nur für die PPH-Analyse bestätigt werden. Sinken beide Parameter unter den jeweiligen Cut-Off-Wert, so erhöhen sich die Odds einer PPH in dieser Gruppe statistisch signifikant. Die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit einer PPH stieg von unter zehn Prozent auf über 40%. Dies ist besonders vor folgendem Hintergrund interessant: Durch Fibrinogen allein erhöhte sich – im Gegensatz zu FXIII – die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit einer PPH in der Regressionsanalyse nicht signifikant, in der Interaktion mit FXIII hingegen schon.

In der Severe-PPH-Analyse (Gesamtgruppe), erhöhte sich die Chance einer schweren Blutung bei einzelner Betrachtung der Faktoren unterhalb der Cut-Off-Werte statistisch signifikant, die Interaktion aber konnte die Vorhersage einer PPH nicht verbessern. Ähnliches gilt für die Severe-PPH-Analyse innerhalb der Blutungsgruppe: Fibrinogen allein erhöht die Wahrscheinlichkeit signifikant, FXIII und die Interaktion nicht.

Einen zusätzlichen prognostischen Vorteil durch Berücksichtigung der Interaktion scheint es in unserer Stichprobe, wenn überhaupt, nur bei der PPH-Analyse zu geben. Möglicherweise ist der größere Einfluss der Thrombozyten in der Severe-PPH-Analyse für einen mangelnden Einfluss der Interaktion verantwortlich. Ein Vergleich mit anderen Studien ist nicht möglich, da die Interaktion von Fibrinogen und FXIII und ihre Bedeutung in Bezug auf eine (schwere) PPH noch nicht untersucht worden ist. Einzig die Arbeitsgruppe um Korte et al. (2009) zeigte eine Interaktion der Fibrinmonomerkonzentration mit der FXIII-Aktivität. Für eine prospektive, doppelblinde, randomisierte Studie, in der eine FXIII-Substitution gegen ein Placebo an perioperativen Patienten untersucht wurde, wählten sie erhöhte Fibrinmonomere, als Ausdruck einer Imbalance zwischen FXIII und Thrombin, als Selektions- und Einschlusskriterium. Patienten mit einer FXIII-Substitution zeigten einen geringeren Verlust von Gerinnelstabilität, Fibrinogen und Blutvolumen als die Placebogruppe. Ob und wie die Fibrinogenkonzentration (und nicht nur die Fibrinmonomere) mit der FXIII-Aktivität interagiert, bleibt aber weiterhin offen und künftigen Studien vorbehalten.

Eine gemeinsame Betrachtung der beiden untersuchten Gerinnungsfaktoren ist also nur sehr begrenzt sinnvoll, eine gemeinsame Bestimmung hingegen ist möglicherweise dennoch lohnenswert. Wie oben diskutiert eignet sich die präpartale FXIII-Aktivität unter bestimmten Voraussetzungen zur Vorhersage einer PPH. Liegt eine Blutung vor, steigt die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit einer schweren PPH bei einem Fibrinogenspiegel unterhalb eines Cut-Off-Wertes signifikant an. Die Information über die präpartalen Werte der beiden Gerinnungsfaktoren könnte für die weitere Therapieplanung und somit das Outcome der Patientinnen in Bezug auf Morbidität und Mortalität vorteilhaft sein.

### 5.3 Limitationen und Ausblick

Abschließend sollen einige Limitationen im Studiendesign, in der Interpretation beider Arbeitshypothesen und die sich daraus ergebenden Ansätze für zukünftige Studien aufgeführt werden.

Da es sich um eine klinische Studie handelt, sind fehlende Werte unvermeidbar. Auch eine unterschiedliche Durchführung der Blutverlustmessung durch die Hebammen muss, trotz ausführlicher vorheriger Aufklärung und Schulung, berücksichtigt werden. Zusätzlich besteht bei einer Geburt immer das Risiko von unerwarteten Problemen, die sich auf die zeitnahe Platzierung des Blutauffangbeutels und somit auf die Genauigkeit der Messung ungünstig auswirken können.

Die geringe angenommene Prävalenz einer (schweren) PPH setzt eine große Stichprobengröße für eine repräsentative Auswahl an Fällen voraus. Mit nur 60 (18) Fällen wird unsere Stichprobe diesem Anspruch nicht ganz gerecht.

Wichtige Gründe hierfür waren zum einen die hohe Rate an sekundären Sectiones und zum anderen organisatorische Schwächen zu Beginn der Studie. Ein weiteres Problem waren die unvermeidbaren Schichtwechsel des Kreißsaalpersonals. Trotz des auffälligen Studienbogens in den Unterlagen der Probandinnen, kam es nach einem Personalwechsel besonders häufig zu Versäumnissen bei der Blutverlustmessung. Künftige Studien sollten daher eine Pilotphase enthalten, die diese Probleme schnell identifiziert, Lösungen erarbeitet und so die Rate an Drop-outs minimiert. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass künftige Studien eine größere Studienpopulation und eine höhere Fallzahl benötigen sowie idealerweise ein multizentrisches Studiendesign, um die untersuchten Fragestellungen mit einer klinischen Empfehlung beantworten zu können. Weiterhin ist eine interdisziplinäre Arbeitsweise mit der Anästhesiologie besonders vor dem Hintergrund dieser Fragestellung zu befürworten.

Eine methodisch gelungene Studie von Peyvandi et al. (2012) lieferte erste wichtige Erkenntnisse zum Stellenwert der *präpartalen* Fibrinogenbestimmung in der PPH-Prädiktion. Die Autoren präsentierten eine interessante Antwort auf die Frage, warum Fibrinogen präpartal nicht als Screeningparameter einer PPH geeignet erscheint, obwohl in den Studien von Charbit et al. (2007) und Cortet et al. (2012) der Fibrinogenwert zu Beginn einer Blutung mit der Schwere der PPH korrelierte. Sie argumentierten, dass es bei einer Aktivierung des Gerinnungssystems im Rahmen einer (schweren) PPH zu einem rapiden und signifikanten Verbrauch von Fibrinogen komme. Niedrige Fibrinogenplasmaspiegel zu Beginn einer Blutung seien daher eher als Prädiktor für eine hämostaseologische Aktivität und Schwere der Blutung anzusehen denn als veränderbarer Risikofaktor. Dies könne bei Patientinnen mit der Diagnose (schwere) PPH

genutzt werden, um besonders gefährdete Frauen zu identifizieren. Für die beschriebene Theorie von Peyvandi et al. (2012) sprechen auch die Ergebnisse bisheriger Studien (Wikkelsø et al., 2015; Cortet et al., 2012; Charbit et al., 2007). Eine Etablierung prophylaktischer Maßnahmen ist jedoch nur möglich, wenn ein erhöhtes Risiko *vor* Beginn der Blutung bekannt ist.

Im Gegensatz zu Fibrinogen gibt es für die FXIII-Aktivität und die Interaktion der Gerinnungsfaktoren und deren Einfluss auf eine (schwere) PPH bisher keine Untersuchungen. Unsere Ergebnisse diesbezüglich lassen auf einen Zusammenhang schließen. Die FXIII-Aktivität sollte daher in künftigen PPH-Studien weiter analysiert werden. Interessant in diesem Zusammenhang sind die Resultate von Korte et al. (2009). Neben den beschriebenen Ergebnissen konnten sie außerdem zeigen, dass Patienten mit einer intraoperativen Blutung bereits präoperativ weniger FXIII pro Thrombineinheit aufwiesen als Patienten ohne Blutung. Da Thrombin maßgeblich an der Aktivierung von FXIII beteiligt ist (siehe Abb. 1.2, Seite 9), schlussfolgerten die Wissenschaftler, dass es aufgrund dieser Störung zu einem signifikanten Verlust der Gerinnselstabilität und so zu dem erhöhten intraoperativen Blutverlust kam. Dieser Zusammenhang zeigte sich ebenfalls in der erhöhten Fibrinmonomerkonzentration als Ausdruck einer reduzierten Quervernetzungs Kapazität. In künftigen Studien sollte also nicht nur die FXIII-Aktivität bestimmt werden, sondern diese auch in Relation zur Thrombinkonzentration gemessen und beurteilt werden.

Grundvoraussetzung für eine schnelle Detektion von Veränderungen im Fibrinogenlevel sind standardisierte Verfahren wie beispielsweise die Thrombelastographie (ROTEM). Die ROTEM-Analyse als Point-of-Care-Methode hat zusätzlich den Vorteil, dass sie nicht im Labor durchgeführt werden muss, sondern dass die Messung durch die Mitarbeiter der Geburtsmedizin/Anästhesiologie durchgeführt werden kann. Im Rahmen unserer Untersuchung erfolgte zusätzlich in Zusammenarbeit mit der Klinik für Anästhesiologie eine Pilotstudie (PEPCO) zum Stellenwert von ROTEM in der (Severe-)PPH-Diagnostik. Die Ergebnisse der PEPCO-Studie werden derzeit publiziert.

## 5.4 Zusammenfassung

Durch die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Fragestellungen konnten zwei wesentliche neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Die FXIII-Aktivität könnte sich demnach als Screeningparameter für das Auftreten einer PPH eignen. Ein Absinken unter den errechneten Cut-Off war signifikant mit einer erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit assoziiert. Für die schwere PPH war das Ergebnis nicht ganz so eindeutig: ein Trend zeigte sich aber sowohl für die FXIII-Aktivität als auch für Fibrinogen. Deutlicher wurde das Resultat in der Subgruppenanalyse, in der die präpartal bestimmte Fibrinogenplasmakonzentration bei bestehender PPH eher einen Übergang in eine schwere postpartale Blutung anzeigte als die FXIII-Aktivität. Die frühzeitige Substitution des entsprechenden Gerinnungsfaktors sollte daher zur Verhinderung einer (schweren) PPH erwogen werden. Für konkrete Handlungsimplicationen bedarf es zuvor jedoch noch multizentrischer randomisierter Studien.

Die gemeinsame Betrachtung und Interaktion der beiden untersuchten Gerinnungsfaktoren in der Gruppe der Patientinnen mit einer PPH führte zu der verbesserten Vorhersage einer postpartalen Blutung. Eine kombinierte Bestimmung der Fibrinogenkonzentration und der FXIII-Aktivität sollte daher angestrebt werden.

Ein weiterer interessanter Ansatzpunkt zeigt sich durch das zufällige Ergebnis, dass die Thrombozyten sich noch besser zur Prädiktion einer schweren PPH eigneten als der Fibrinogenplasmawert. Da der errechnete Grenzwert in unserer Studienpopulation jedoch innerhalb des normalen Referenzbereichs für Thrombozyten lag und der Großteil der Patientinnen eine normwertige Thrombozytenzahl aufwies, bleibt anzunehmen, dass beispielsweise ein erhöhter Verbrauch im Rahmen einer Blutung nicht schnell genug kompensiert werden kann und somit in einer schweren PPH resultiert. Eine andere mögliche Ursache für diese Beobachtung könnten abweichende Grenzwerte für Patientinnen im dritten Trimenon sein. Desweiteren sollte die Relevanz eines häufig nicht bekannten von-Willebrand-Syndroms bzw. einer Thrombozytopathie eruiert werden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass durch unsere Untersuchung wichtige neue Erkenntnisse zur Vorhersage und somit auch zur möglichen Prävention einer (schweren) PPH gewonnen werden konnten. Es werden weitere Studien notwendig sein, um zu evaluieren, welche der besprochenen Laborparameter sich zu entsprechenden Abnahmezeitpunkten am zuverlässigsten als Prädiktoren einer (schweren) PPH eignen.





# Literaturverzeichnis

- ACOG Committee Opinion. Placenta accreta. Number 266, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(1):77-78.
- ACOG Educational Bulletin: Postpartum hemorrhage. Number 243, January 1998 (replaces No. 143, July 1990). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;61(1):79-86.
- ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2006;108(4):1039-1047.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S1-Leitlinie (015/063): Diagnostik und Therapie peripartaler Blutungen 01.06.2008 [zitiert am 18.03.2015]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-0631\\_s1\\_Peripartale\\_Blutungen\\_abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0631_s1_Peripartale_Blutungen_abgelaufen.pdf) (aufgerufen am 18.03.2015, in Überarbeitung).
- Aawar N, Alikhan R, Bruynseels D, Cannings-John R, Collis R, Dick J, Elton C, Fernando R, Hall J, Hood K, Lack N, Mallaiah S, Maybury H, Nuttall J, Paranjothy S, Rayment R, Rees A, Sanders J, Townson J, Weeks A, Collins P. Fibrinogen concentrate versus placebo for treatment of postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2015;16(1):169.
- Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1326-1331.
- Abou Zahr C, Royston E. *Global Mortality: Global Factbook.* Geneva: World Health Organization, 1991.
- Ahmad F, Solymoss S, Poon MC, Berube C, Sullivan AK. Characterization of an acquired IgG inhibitor of coagulation factor XIII in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol.* 1996;93(3):700-703.
- Ahmed S, Harrity C, Johnson S, Varadkar S, McMorrow S, Fanning R, Flynn CM, O' Riordan JM, Byrne B. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage – an observational study. *Transfus Med.* 2012;22(5):344-349.
- Ajzner E, Schlamadinger A, Kerényi A, Bereczky Z, Katona E, Haramura G, Boda Z, Muszbek L. Severe bleeding complications caused by an autoantibody against the B subunit of plasma factor XIII: a novel form of acquired factor XIII deficiency. *Blood.* 2009;113(3):723-725.
- B-Lynch C, Coker A, Lawal AH, Abu J, Cowen MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(3):372-375.
- Bagoly Z, Koncz Z, Hársfalvi J, Muszbek L. Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thromb Res.* 2012;129(3):382-387.
- Bakri YN, Amri A, Abdul Jabbar F. Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;74(2):139-142.

- Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg*. 2010;110(5):1368-1373.
- Beischer NA, Mackay EV. *Obstetrics and the Newborn*. Eastbourne: Bailliere Tindall; 1986.
- Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19(2):218-223.
- Biguzzi E, Franchi F, Ambrogi F, Ibrahim B, Bucciarelli P, Acaia B, Radaelli T, Biganzoli E, Mannucci PM. Risk factors for postpartum hemorrhage in a cohort of 6011 Italian women. *Thromb Res*. 2012;129(4):e1-7.
- Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, Hellstern P, Saggau W. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1101-1107.
- Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth*. 2009;102(6):793-799.
- Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Baillieres Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2000;14(1):1-18.
- Bonnet MP, Deneux-Tharoux C, Bouvier-Colle MH. Critical care and transfusion management in maternal deaths from postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):183-188.
- Bonnet MP, Deneux-Tharoux C, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH. Transfusion practices in postpartum hemorrhage: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(4):404-413.
- Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG*. 2006;113(8):919-924.
- Bouwmeester FW, Bolte AC, van Geijn HP. Pharmacological and surgical therapy for primary postpartum hemorrhage. *Curr Pharm Des*. 2005;11(6):759-773.
- Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16(2):153-168.
- Brezinka C, Henrich W. Pathologie der Plazentarperiode. In: Schneider H, ed. *Die Geburtshilfe*. Vol 4. Auflage. Berlin: Springer; 2011:987-1001.
- Buckland SS, Homer CS. Estimating blood loss after birth: using simulated clinical examples. *Women Birth*. 2007;20(2):85-88.
- Burchell RC. Postpartum haemorrhage. In: Quilligan ES editor(s). *Current Therapy in Obstetrics and Gynaecology*. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
- Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med*. 2008;3:17.
- Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994-2006. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(4):353.e351-356.
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, Harper A, Hulbert D, Lucas S, McClure J, Millward-Sadler H, Neilson J, Nelson-Piercy C, Norman J, O'Herlihy C, Oates M, Shakespeare J, de Swiet M, Williamson C, Beale V, Knight M, Lennox C, Miller A, Parmar D, Rogers J, Springett A. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011;118 Suppl 1:1-203.
- Caroli G, Cuesta C, Abalos E, Gulmezoglu AM. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(6):999-1012.

- Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;73(1):31-36.
- Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D, Group PS. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):266-273.
- Chauleur C, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Aya G, Fabbro-Peray P, Mismetti P, Lissade-Lavigne G, Gris JC. Some hemostasis variables at the end of the population distributions are risk factors for severe postpartum hemorrhages. *J Thromb Haemost.* 2008;6(12):2067-2074.
- Chi C, Kadir RA. Inherited bleeding disorders in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(1):103-117.
- Chi C, Shiltagh N, Kingman CE, Economides DL, Lee CA, Kadir RA. Identification and management of women with inherited bleeding disorders: a survey of obstetricians and gynaecologists in the United Kingdom. *Haemophilia.* 2006;12(4):405-412.
- Choi JW, Pai SH. Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy. *Ann Hematol.* 2002;81(11):611-615.
- Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed., Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.1988:109.
- Combs CA, Murphy EL, Laros RK. Factors associated with postpartum haemorrhage with vaginal birth. *Obstetrics & Gynecology* 1991;77:69-76.
- Concato J, Peduzzi P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis. I. Background, goals, and general strategy. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(12):1495-1501.
- Cooper GM, McClure JH. Anaesthesia chapter from Saving mothers' lives; reviewing maternal deaths to make pregnancy safer. *Br J Anaesth.* 2008;100(1):17-22.
- Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Huissoud C. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012;108(6):984-989.
- Courvoisier DS, Combescure C, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Performance of logistic regression modeling: beyond the number of events per variable, the role of data structure. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(9):993-1000.
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Abnormalities of the third stage of labor. *Williams Obstetrics.* 19th ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange. 1993.
- de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(7):426-435.
- de Lange NM, van Rheeunen-Flach LE, Lancé MD. Peri-partum reference ranges for ROTEM® thromboelastometry. *Br J Anaesth.* 2014;112(5):852-859.
- de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, Rees A, Collins PW. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(2):135-141.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44: 837-845.

- Dickneite G, Pragst I, Joch C, Bergman GE. Animal model and clinical evidence indicating low thrombogenic potential of fibrinogen concentrate (Haemocomplettan P). *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(7):535-540.
- Duthie SJ, Ven D, Yung GL, Guang DZ, Chan SY, Ma HK. Discrepancy between laboratory determination and visual estimation of blood loss during normal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;38(2):119-124.
- Eid M, Gollwitzer M, Schmitt M. *Statistik und Forschungsmethoden*. 2., korrigierte Auflage. Weinheim: Beltz; 2011:326-331.
- Faridi A, Rath W. Die postpartale Atonie. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 1996;200(2):76-78.
- Fassl J, Lurati Buse G, Filipovic M, Reuthebuch O, Hampl K, Seeberger MD, Bolliger D. Perioperative administration of fibrinogen does not increase adverse cardiac and thromboembolic events after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015;114(2):225-234.
- Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res*. 1995;78(5):399-405.
- Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost*. 2006;95(3):401-413.
- Franchini M, Franchi M, Bergamini V, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, Lippi G. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(1):219-227.
- Fries D, Innerhofer P, Reif C, Streif W, Klingler A, Schobersberger W, Velik-Salchner C, Friesenecker B. The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. *Anesth Analg*. 2006;102(2):347-351.
- Fries D, Krismer A, Klingler A, Streif W, Klima G, Wenzel V, Haas T, Innerhofer P. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth*. 2005;95(2):172-177.
- Fuchs KM, Miller RS, Berkowitz RL. Optimizing outcomes through protocols, multidisciplinary drills, and simulation. *Semin Perinatol*. 2009;33(2):104-108.
- Gerlach R, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V. Factor XIII deficiency and postoperative hemorrhage after neurosurgical procedures. *Surg Neurol*. 2000;54(3):260-264; discussion 264-265.
- Gerlach R, Tölle F, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V. Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. *Stroke*. 2002;33(6):1618-1623.
- Gödjé O, Gallmeier U, Schelian M, Grünwald M, Mair H. Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;54(1):26-33.
- Goldhaber, Colman, Clowes (Hrsg.): *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Lippincott Williams & Wilkins. 2006;826.
- Grottke O, Braunschweig T, Henzler D, Coburn M, Tolba R, Rossaint R. Effects of different fibrinogen concentrations on blood loss and coagulation parameters in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Crit Care*. 2010;14(2):R62.
- Gyte G. The significance of blood loss at delivery. *MIDIRS Midwifery Digest* 1992;2(1):88-92.
- Hantgan RR, Francis CW, Marder VJ. Fibrinogen structure and physiology. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, Hrsg. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles & Clinical Practice*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott;1994:277-300.
- Heindl B, Delorenzo C, Spannagl M. Hochdosierte Fibrinogengabe zur Akuttherapie von Gerinnungsstörungen bei perioperativer Massivtransfusion. *Anaesthesist*. 2005;54(8):787-790.

- Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(2):125-130.
- Henrich W. Pathologie der Plazentarperiode – peripartale Blutungen. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. *Geburtshilfe und Perinatalmedizin.* 2. überarbeit. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme Verlagsgruppe; 2010:657-677.
- Henrich W, Surbek D, Kainer F, Grottko O, Hopp H, Kiesewetter H, Koscielny J, Maul H, Schlembach D, von Tempelhoff GF, Rath W. Diagnosis and treatment of peripartum bleeding. *J Perinat Med.* 2008;36(6):467-478.
- Hofer S, Heindl B, Meister FC, Maul H, Martin E, Sohn C, Weigand MA. Blutungen während Schwangerschaft und Geburt. *Der Gynäkologe.* 2009;42(1):55-69.
- Hofer S, Schreckenberger R, Heindl B, Görlinger K, Lier H, Maul H, Martin E, Weigand MA. Blutungen während der Schwangerschaft. *Anaesthesist.* 2007;56(10):1075-1089; quiz 1090.
- Hofmeyr GJ, Mohlala BK. Hypovolaemic shock. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001;15(4):645-662.
- Holmes VA, Wallace JM. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem Soc Trans.* 2005;33(Pt 2):428-432.
- Horn F. Das Blut. In: Horn F. *Biochemie des Menschen.* 5. korrigierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012:530-531.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* 2. Auflage. New York: Wiley; 2000.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data* New York: Wiley; 1999.
- Huber AW, Raio L, Alberio L, Ghezzi F, Surbek DV. Recombinant human factor VIIa prevents hysterectomy in severe postpartum hemorrhage: single center study. *J Perinat Med.* 2011;40(1):43-49.
- Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2011;17 Suppl 1:20-30.
- Ichinose A. Factor XIII is a key molecule at the intersection of coagulation and fibrinolysis as well as inflammation and infection control. *Int J Hematol.* 2012;95(4):362-370.
- Johanson R, Kumar M, Obhrai M, Young P. Management of massive postpartum haemorrhage: use of a hydrostatic balloon catheter to avoid laparotomy. *BJOG.* 2001;108(4):420-422.
- Johansson PI, Jacobsen N, Viuff D, Olsen EH, Rojkaer R, Andersen S, Petersen LC, Kjalke M. Differential clot stabilising effects of rFVIIa and rFXIII-A2 in whole blood from thrombocytopenic patients and healthy volunteers. *Br J Haematol.* 2008;143(4):559-569.
- Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia.* 2009;15(5):990-1005.
- Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. A longitudinal study of factor XIII activity, fibrinogen concentration, platelet count and clot strength during normal pregnancy. *Thromb Res.* 2014;134(3):750-752.
- Kaivanto K. Maximization of the sum of sensitivity and specificity as a diagnostic cutpoint criterion. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(5):517-518.
- Kozek-Langenecker S, Sørensen B, Hess JR, Spahn DR. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care.* 2011;15(5):R239.
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006;367(9516):1066-1074.

- Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB, Joseph KS, Lewis G, Liston RM, Roberts CL, Oats J, Walker J. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:55.
- Kobayashi T, Nakabayashi M, Yoshioka A, Maeda M, Ikenoue T. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol*. 2012;95(1):57-63.
- Korte WC, Szadkowski C, Gähler A, Gabi K, Kownacki E, Eder M, Degiacomi P, Zoller N, Devay J, Lange J, Schnider T. Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology*. 2009;110(2):239-245.
- Korte W, Gabi K, Rohner M, Gähler A, Szadkowski C, Schnider TW, Lange J, Riesen W. Preoperative fibrin monomer measurement allows risk stratification for high intraoperative blood loss in elective surgery. *Thromb Haemost*. 2005;94(1):211-215.
- Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Kiesewetter H, Salama A, von Tempelhoff GF. Präoperative Identifikation von Patienten mit (primären) Hämostasestörungen. Ein praktisches Konzept. *Hamostaseologie*. 2007;27(3):177-184.
- Koseki S, Souri M, Koga S, Yamakawa M, Shichishima T, Maruyama Y, Yanai F, Ichinose A, Shitishima T. Truncated mutant B subunit for factor XIII causes its deficiency due to impaired intracellular transportation. *Blood*. 2001;97(9):2667-2672.
- Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, Haertel S, Devay J, Krzensk U, Egbring R. Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apher Sci*. 2005;32(3):247-253.
- Krumdieck R, Shaw DR, Huang ST, Poon MC, Rustagi PK. Hemorrhagic disorder due to an isoniazid-associated acquired factor XIII inhibitor in a patient with Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Med*. 1991;90(5):639-645.
- Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA, UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders—review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006;12(4):301-336.
- Lim W, Moffat K, Hayward CP. Prophylactic and perioperative replacement therapy for acquired factor XIII deficiency. *J Thromb Haemost*. 2004;2(6):1017-1019.
- Localio AR, Margolis DJ, Berlin JA. Relative risks and confidence intervals were easily computed indirectly from multivariate logistic regression. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007;60:874-882.
- Lopaciuk S, McDonagh RP, McDonagh J. Comparative studies on blood coagulation factor XIII. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1978;158(1):68-72.
- Luo YY, Zhang GS. Acquired factor XIII inhibitor: clinical features, treatment, fibrin structure and epitope determination. *Haemophilia*. 2011;17(3):393-398.
- Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GD, Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol*. 2003;121(3):396-404.
- Madlener K, Pötzsch B. Hämostaseologie. In: Dörner K, ed. *Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie*. 8. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013:360-373.
- McCormick ML, Sanghvi HC, Kinzie B, McIntosh N. Preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77(3):267-275.
- McDevitt NB, McDonagh J, Taylor HL, Roberts HR. An acquired inhibitor to factor XIII. *Arch Intern Med*. 1972;130(5):772-777.
- McLintock C. Obstetric haemorrhage. *Thromb Res*. 2009;123 Suppl 2:S30-34.

- Milner GR, Holt PJ, Bottomley J, Maciver JE. Practolol therapy associated with a systemic lupus erythematosus-like syndrome and an inhibitor to factor XIII. *J Clin Pathol.* 1977;30(8):770-773.
- Misme H, Dupont C, Cortet M, Rudigoz RC, Huissoud C. [Distribution of blood loss during vaginal delivery and cesarean section.]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015.
- Mousa HA, Alfirevic Z. Major postpartum hemorrhage: survey of maternity units in the United Kingdom. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(8):727-730.
- Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Shakur H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD003249.
- Muszbeq L, Bagoly Z, Cairo A, Peyvandi F. Novel aspects of factor XIII deficiency. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(5):366-372.
- Nugent DJ, Ashley C, García-Talavera J, Lo LC, Mehdi AS, Mangione A. Pharmacokinetics and safety of plasma-derived factor XIII concentrate (human) in patients with congenital factor XIII deficiency. *Haemophilia.* 2015;21(1):95-101.
- O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(6):1632-1638.
- Okubo S, Yamano M, Yasunaga K. [A case with SLE showing acquired low plasma F.XIII level followed by severe hematoma characteristic of F.XIII deficiency]. *Rinsho Ketsueki.* 1988;29(9):1522-1526.
- Oehlert, GW. A note on the delta method. *American Statistician* 1992; 46(1).
- Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):927-941.
- Patel A, Goudar SS, Geller SE, Kodkany BS, Edlavitch SA, Wagh K, Patted SS, Naik VA, Moss N, Derman RJ. Drape estimation vs. visual assessment for estimating postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;93(3):220-224.
- Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(12):1503-1510.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-1379.
- Peyvandi F, Biguzzi E, Franchi F, Bucciarelli P, Acaia B, Zaina B, Musallam KM. Elevated prepartum fibrinogen levels are not associated with a reduced risk of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1451-1453.
- Peyvandi F, Garagiola I, Menegatti M. Gynecological and obstetrical manifestations of inherited bleeding disorders in women. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:236-245.
- Prasertcharoensuk W, Swadpanich U, Lumbiganon P. Accuracy of the blood loss estimation in the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;71(1):69-70.
- Rath WH. Postpartum hemorrhage – update on problems of definitions and diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(5):421-428.
- Rath W, Bergmann F. Blutgerinnungsstörungen in der Schwangerschaft. *Der Gynäkologe.* 2009;42(11):877-890.
- Rath W, Schneider M. Definitionen und Diagnostik postpartaler Blutungen (PPH): Unterschätzte Probleme!. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2010;70(1):36-40.
- Reyal F, Deffarges J, Luton D, Blot P, Oury JF, Sibony O. [Severe post-partum hemorrhage: descriptive study at the Robert-Debré Hospital maternity ward]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2002;31(4):358-364.

- Ripley DL. Uterine emergencies. Atony, inversion, and rupture. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1999;26(3):419-34.
- Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (for complete samples). *Biometrika*. 1965;52 (3-4): 591-611.
- Schorn MN. Measurement of blood loss: review of the literature. *J Midwifery Womens Health*. 2010;55(1):20-27.
- Sharief LA, Kadir RA. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. *Haemophilia*. 2013;19(6):e349-357.
- Sharief LT, Lawrie AS, Mackie IJ, Smith C, Peyvandi F, Kadir RA. Changes in factor XIII level during pregnancy. *Haemophilia*. 2014;20(2):e144-148.
- Sheiner E, Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18(3):149-154.
- Simon L, Santi TM, Sacquin P, Hamza J. Pre-anaesthetic assessment of coagulation abnormalities in obstetric patients: usefulness, timing and clinical implications. *Br J Anaesth*. 1997;78(6):678-683.
- Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth*. 2012;109(6):851-863.
- Szecsí PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):718-727.
- Theusinger OM, Baulig W, Asmis LM, Seifert B, Spahn DR. In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM®). *Thromb Haemost*. 2010;104(2):385-391.
- Tsitlakidis C, Alalade A, Danso D, B-Lynch C. Ten year follow-up of the effect of the B-Lynch uterine compression suture for massive postpartum hemorrhage. *Int J Fertil Womens Med*. 2006;51(6):262-265.
- United Nations General Assembly. United Nations Millennium Declaration. A/RES/55/2. 19.2000. UN General Assembly, 55<sup>th</sup> session, agenda item 60(b). <http://www.un-kampagne.de/index.php?id=95> (aufgerufen am 16.03.2015).
- Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P, Streif W, Nussbaumer W, Klingler A, Klima G, Martinowitz U, Fries D. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2007;5(5):1019-1025.
- Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol*. 2007;165(6):710-718.
- Walfish M, Neuman A, Wlody D. Maternal haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2009;103 Suppl 1:i47-56.
- Weinberg JB, Pippen AM, Greenberg CS. Extravascular fibrin formation and dissolution in synovial tissue of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991;34(8):996-1005.
- Welsh A, McLintock C, Gatt S, Somerset D, Popham P, Ogle R. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008;48(1):12-16.
- Wettstein P, Haerberli A, Stutz M, Rohner M, Corbetta C, Gabi K, Schnider T, Korte W. Decreased factor XIII availability for thrombin and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth Analg*. 2004;99(5):1564-1569; table of contents.

- Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, Hanke G, Secher EL, Sharif HF, Pedersen LM, Troelstrup A, Lauenborg J, Mitchell AU, Fuhrmann L, Svare J, Madsen MG, Bødker B, Møller AM, FIB-PPH trial group. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2015;114(4):623-633.
- Wright CE, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Bakri balloon in the management of postpartum hemorrhage: a review. *Am J Perinatol*. 2014;31(11):957-964.
- Yamada T, Akaishi R, Oda Y, Nishida R, Ishikawa S, Morikawa M, Kojima T, Minakami H. Antenatal fibrinogen concentrations and postpartum haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2014;23(4):365-370.



## Abbildungsverzeichnis

1.1	Handlungsalgorithmus PPH (Konsensus-Gruppe) . . . . .	6
1.2	Schema gemeinsame Endstrecke d. Gerinnungskaskade . . . . .	9
3.1	Flow Chart Studiendesign . . . . .	22
3.2	Schema u. Foto Blutauffangbeutel . . . . .	24
4.1	Präpartale Fibrinogen- und FXIII-Level bei (schwerer) PPH . . . . .	38
4.2	Korrelation Fibrinogen u. BV . . . . .	39
4.3	Korrelation FXIII u. BV . . . . .	40
4.4	ROC-Kurve Fibrinogen bei PPH . . . . .	41
4.5	ROC-Kurve FXIII bei PPH . . . . .	41
4.6	ROC-Kurve Fibrinogen bei schwerer PPH . . . . .	43
4.7	ROC-Kurve FXIII bei schwerer PPH . . . . .	43
4.8	Cut-Off-Bestimmung für Fibrinogen u. PPH . . . . .	44
4.9	Cut-Off-Bestimmung für FXIII u. PPH . . . . .	44
4.10	Cut-Off-Bestimmung für Fibrinogen u. schwere PPH . . . . .	45
4.11	Cut-Off-Bestimmung für FXIII u. schwere PPH . . . . .	45
4.12	Wahrscheinlichkeitsplot Auftreten PPH . . . . .	47
4.13	Interaktionsplot zw. PPH, FXIII u. Fibrinogen . . . . .	47
4.14	Modellanpassungsgüte bei PPH . . . . .	49
4.15	Wahrscheinlichkeitsplot Auftreten schwere PPH . . . . .	50
4.16	Modellanpassungsgüte bei schwerer PPH . . . . .	52
4.17	Wahrscheinlichkeitsplot Auftreten schwere PPH in Blutungsgruppe . . . . .	53
4.18	Modellanpassungsgüte bei schwerer PPH in der Blutungsgruppe . . . . .	55



## Tabellenverzeichnis

3.1	Vorausgewählte Variablen für Regressionsanalyse . . . . .	30
4.1	Basischarakteristika der Pat. bei PPH . . . . .	34
4.2	Basischarakteristika der Pat. bei schwerer PPH . . . . .	35
4.3	Laborwerte präpartal bei PPH . . . . .	36
4.4	Laborwerte postpartal bei PPH . . . . .	36
4.5	Laborwerte präpartal bei schwerer PPH. . . . .	37
4.6	Laborwerte postpartal bei schwerer PPH . . . . .	37
4.7	Odds Ratios u. CI der Prädiktoren bei PPH . . . . .	46
4.8	Relative Risiken u. CI der Prädiktoren bei PPH. . . . .	48
4.9	Odds Ratios u. CI der Prädiktoren bei schwerer PPH . . . . .	50
4.10	Relative Risiken u. CI der Prädiktoren bei schwerer PPH. . . . .	51
4.11	Odds Ratios u. CI der Prädiktoren bei schwerer PPH in Blutungsgruppe. . . . .	53
4.12	Relative Risiken u. CI der Prädiktoren bei schwerer PPH in Blutungsgruppe. . . . .	54



# Anhang A

## Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
ACOG	<i>American Congress of Obstetricians and Gynecologists</i>
AIS	Ammioninfektionssyndrom
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Akutes progressives Lungenversagen, Schocklunge ( <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> )
AUC	Fläche unter der Kurve ( <i>area under the curve</i> )
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body Mass Index
BV	Blutverlust
CI	Konfidenzintervall ( <i>confidence interval</i> )
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung ( <i>disseminated intravascular coagulation</i> )
EPV	Fälle pro Variable ( <i>events per variable</i> )
FFP	Gefrorenes Frischplasma ( <i>fresh frozen plasma</i> )
FXIII	Aktivität von Faktor XIII im Blutplasma
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
I.E.	Internationale Einheit ( <i>international unit</i> )
i.v.	Intravenös
IQR	Interquartilsabstand ( <i>Interquartil range</i> )
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
OR	Odds Ratio
<i>p</i>	Wahrscheinlichkeit
PPH	Postpartale Blutung ( <i>postpartum hemorrhage</i> )
PS	zielgerichtete Auswahl ( <i>purposeful selection</i> )
rFVIIa	rekombinanter aktivierter Faktor VII (Plasminogen)

Abkürzung	Erklärung ( <i>fortgesetzt</i> )
ROC	Grenzwertoptimierungskurve ( <i>Receiver Operating Characteristic</i> )
RR	Relatives Risiko
$r_s$	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
SOP	Standardvorgehendweise ( <i>Standard operating procedure</i> )
SSW	Schwangerschaftswoche
s.o.	siehe oben
TPZ	Thromboplastinzeit
u.a.	unter anderem
u.U.	unter Umständen
UN	Vereinte Nationen ( <i>United Nations</i> )
WHO	Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organisation</i> )
z.B.	zum Beispiel

## **Anhang B**

### **Curriculum Vitæ**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.



# Anhang C

## Publikationsliste

### Originalarbeiten

1. Bamberg C, Niepraschk-von Dollen K, **Mickley L**, Henkelmann A, Hinkson, L, Kaufner L, von Heymann C, Henrich W, Pauly F. Evaluation of measured postpartum blood loss after vaginal delivery using a collector bag in relation to postpartum hemorrhage management strategies: a prospective observational study. *Journal of Perinatal Medicine*. 2016;44(4). doi: 10.1515/jpm- 2015-0200.
2. Kaufner L, Henkelmann A, von Heymann C, Feldheiser A, **Mickley L**, Niepraschk-von Dollen K, Grittner U, Henrich W, Bamberg C. Can prepartum thromboelastometry-derived parameters and fibrinogen levels really predict postpartum hemorrhage? *Journal of Perinatal Medicine*. 2016. doi:10.1515/jpm-2016-0009.
3. Niepraschk-von Dollen K, Bamberg C, Henkelmann A, **Mickley L**, Kaufner L, Henrich W, Pauly F. (2016) Predelivery maternal fibrinogen as a predictor of blood loss after vaginal delivery. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016. doi: 10.1007/s00404-016-4031-z.

### Kongressbeiträge

1. Pauly F, **Mickley L**, Niepraschk-von Dollen K, Golic M, Freese AL, Bamberg C, Henrich W. Präpartaler maternaler Fibrinogenwert - Prädiktor für postpartale Blutungen? 59. DGGG-Kongress München, Abstract Nr. A-467-0004-00686, PO-Geb 08.02. 10. Oktober 2012.
2. **Mickley L**, Niepraschk-von Dollen K, Pauly F, Bamberg C. Fibrinogen – ein Marker für peripartale Blutungen? 3. Berliner Posterkongress: „Wissenschaftliches Arbeiten im Reformstudiengang Medizin“. Juli 2012.



# Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Frau Laura Mickley hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

## **Publikation 1:**

Bamberg C, Niepraschk-von Dollen K, **Mickley L**, Henkelmann A, Hinkson, L, Kaufner L, von Heymann C, Henrich W, Pauly F. Evaluation of measured postpartum blood loss after vaginal delivery using a collector bag in relation to postpartum hemorrhage management strategies: a prospective observational study. . *Journal of Perinatal Medicine*..2016;44(4). doi: 10.1515/jpm- 2015-0200.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Rekrutierung der Studienpatientinnen, Blutprobengewinnung, Datenerhebung, Datenanalyse.

## **Publikation 2:**

Kaufner L, Henkelmann A, von Heymann C, Feldheiser A, **Mickley L**, Niepraschk-von Dollen K, Grittner U, Henrich W, Bamberg C. Can prepartum thromboelastometry-derived parameters and fibrinogen levels really predict postpartum hemorrhage? *Journal of Perinatal Medicine*. 2016. doi:10.1515/jpm-2016-0009.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Rekrutierung der Studienpatientinnen, Blutprobengewinnung, Datenerhebung, Review des Manuskriptes.

## **Publikation 3:**

Niepraschk-von Dollen K, Bamberg C, Henkelmann A, **Mickley L**, Kaufner L, Henrich W, Pauly F. (2016) Predelivery maternal fibrinogen as a predictor of blood loss after vaginal delivery. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016. doi: 10.1007/s00404-016-4031-z.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Rekrutierung der Studienpatientinnen, Blutprobengewinnung, Datenerhebung, Review des Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin



## Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn PD Dr. *Christian Bamberg* für die Überlassung des Themas und die Betreuung während der gesamten Dauer meines Promotionsvorhabens. Ich möchte mich bei ihm auch für die Gelegenheit bedanken, Teile dieser Arbeit auf nationalen Kongressen zu präsentieren. Herrn Prof. Dr. *Wolfgang Henrich* als Leiter der AG Peripartale Blutungen danke ich für die Möglichkeit der Durchführung der Studie.

Allen Ärzten und Hebammen im Kreißsaal möchte ich für ihre Unterstützung danken, da diese Studie ohne ihr Zutun nicht realisierbar gewesen wäre. Meinen Mitdoktoranden danke ich für ihre Arbeit im Rahmen der Studie. Frau *Anne Henkelmann* möchte ich in diesem Zusammenhang besonders danken. Die produktiven Diskussionen und konstruktiven Vorschläge sorgten immer wieder für Motivationsschübe, Anregungen und neue Ideen. Dies gilt auch für Herrn Dr. *Aarne Feldheiser*, der jederzeit beratend zur Seite stand und so einen wichtigen Beitrag zum Gelingen der Arbeit lieferte. Herrn *Michael Sprengel* möchte ich herzlich für seine Zeit und Geduld danken, die er aufbrachte um mich nicht nur bei der statistischen Analyse zu unterstützen. Diese Unterstützung hatte einen maßgeblichen Einfluss auf die Fertigstellung dieser Dissertation.

Ich danke meinem *Freund* für sein Interesse an meiner Promotionsarbeit sowie für Korrekturlesen und bedingungslose Unterstützung während der gesamten Zeit des Promotionsvorhabens. Besonders herzlicher Dank gebührt meinen *Eltern*, denen ich diese Arbeit widme. Ihre uneingeschränkte Förderung meiner Ausbildung und ihre liebevolle Unterstützung hat die Anfertigung dieser Arbeit erst ermöglicht.

Zuletzt gelten meine Dankbarkeit und mein Respekt den *Patientinnen*, die sich in der intimen Zeit des Geburtsprozesses bereit erklärten, an den Untersuchungen teilzunehmen und diese Studie so möglich gemacht haben.



## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Laura Mickley, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Stellenwert von Fibrinogen und Faktor XIII als Prädiktoren für postpartale Blutungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, im August 2015